

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

25. 6. 2004

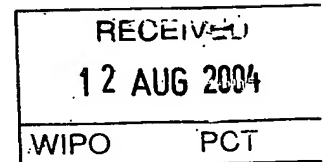
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application: 2 0 0 3 年 6 月 2 6 日

出 願 番 号  
Application Number: 特 願 2 0 0 3 - 1 8 1 9 3 0  
[ST. 10/C]: [ J P 2 0 0 3 - 1 8 1 9 3 0 ]

出 願 人  
Applicant(s): 大正製薬株式会社

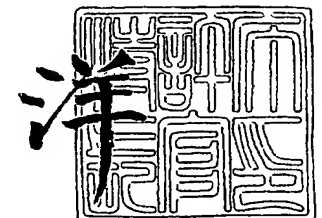


PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 4 年 7 月 2 9 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川



【書類名】 特許願

【整理番号】 00SS-P3502

【あて先】 特許庁長官殿

【発明者】

【住所又は居所】 東京都豊島区高田 3 - 2 4 - 1 大正製薬株式会社内

【氏名】 安原 明登

【発明者】

【住所又は居所】 東京都豊島区高田 3 - 2 4 - 1 大正製薬株式会社内

【氏名】 坂上 一成

【発明者】

【住所又は居所】 東京都豊島区高田 3 - 2 4 - 1 大正製薬株式会社内

【氏名】 太田 裕之

【発明者】

【住所又は居所】 東京都豊島区高田 3 - 2 4 - 1 大正製薬株式会社内

【氏名】 中里 篤郎

【特許出願人】

【識別番号】 000002819

【氏名又は名称】 大正製薬株式会社

【代理人】

【識別番号】 100115406

【弁理士】

【氏名又は名称】 佐鳥 宗一

【電話番号】 03-3985-1147

【選任した代理人】

【識別番号】 100122437

【弁理士】

【氏名又は名称】 大宅 一宏

【選任した代理人】

【識別番号】 100074114

【弁理士】

【氏名又は名称】 北川 富造

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 003551

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 0217520

【包括委任状番号】 0217879

【包括委任状番号】 9703058

【プルーフの要否】 要

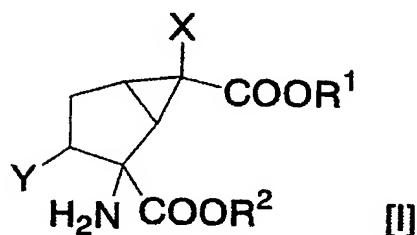
【書類名】 明細書

【発明の名称】 2-アミノ-ビスクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸エステル誘導体

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 下記式 [I]

【化 1】

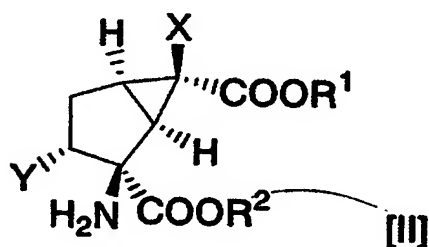


[式中、 $R^1$ 及び $R^2$ は同一又は異なって、 $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{2-10}$ アルケニル基、 $C_{2-10}$ アルキニル基、1若しくは2個のフェニル基で置換された $C_{1-10}$ アルキル基、ヒドロキシ $C_{2-10}$ アルキル基、ハロゲン化 $C_{1-10}$ アルキル基、アジド $C_{1-10}$ アルキル基、アミノ $C_{2-10}$ アルキル基、 $C_{1-10}$ アルコキシ $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{1-10}$ アルコキシカルボニル $C_{1-10}$ アルキル基を示し、又は、 $R^1$ 及び $R^2$ の何れか一方が水素原子のとき、他方が $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{2-10}$ アルケニル基、 $C_{2-10}$ アルキニル基、1若しくは2個のフェニル基で置換された $C_{1-10}$ アルキル基、ヒドロキシ $C_{2-10}$ アルキル基、ハロゲン化 $C_{1-10}$ アルキル基、アジド $C_{1-10}$ アルキル基、アミノ $C_{2-10}$ アルキル基、 $C_{1-10}$ アルコキシ $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{1-10}$ アルコキシカルボニル $C_{1-10}$ アルキル基を示す。Xは水素原子又はフッ素原子を示す。Yは、 $-OCHR^3R^4$ 、 $-SR^3$ 、 $-S(O)_nR^5$ 、 $-SCHR^3R^4$ 、 $-S(O)_nCHR^3R^4$ 、 $-NHCHR^3R^4$ 、 $-N(CHR^3R^4)_2$ 、 $-NHCO R^3$ 、又は $-OCOR^5$ を示す(式中、 $R^3$ 及び $R^4$ は同一又は異なって、水素原子、 $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{1-10}$ アルケニル基、フェニル基、ナフチル基、1~7個のハロゲン原子で置換されたナフチル基、複素芳香族基、又は、ハロゲン原子、フェニル基、 $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{1-10}$ アルコキシ基、トリフルオロメチル基、フェニル基、ヒドロキシカルボニル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基及びフェ

ノキシ基からなる群より選ばれる 1～5 個の置換基で置換されたフェニル基を示す。R<sup>5</sup>は、C<sub>1-10</sub>アルキル基、C<sub>1-10</sub>アルケニル基、フェニル基、ナフチル基、1～7 個のハロゲン原子で置換されたナフチル基、複素芳香族基、又は、ハロゲン原子、フェニル基、C<sub>1-10</sub>アルキル基、C<sub>1-10</sub>アルコキシ基、トリフルオロメチル基、フェニル基、ヒドロキシカルボニル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基及びフェノキシ基からなる群より選ばれる 1～5 個の置換基で置換されたフェニル基を示し、n は 1 又は 2 の整数を示す。) 。] で表される 2-アミノ-ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸エステル誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

【請求項 2】 下記式 [II]

【化 2】



[式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は同一又は異なって、C<sub>1-10</sub>アルキル基、C<sub>2-10</sub>アルケニル基、C<sub>2-10</sub>アルキニル基、1 若しくは 2 個のフェニル基で置換されたC<sub>1-10</sub>アルキル基、ヒドロキシC<sub>2-10</sub>アルキル基、ハロゲン化C<sub>1-10</sub>アルキル基、アジドC<sub>1-10</sub>アルキル基、アミノC<sub>2-10</sub>アルキル基、C<sub>1-10</sub>アルコキシC<sub>1-10</sub>アルキル基、C<sub>1-10</sub>アルコキシカルボニルC<sub>1-10</sub>アルキル基を示し、又は、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>の何れか一方が水素原子のとき、他方がC<sub>1-10</sub>アルキル基、C<sub>2-10</sub>アルケニル基、C<sub>2-10</sub>アルキニル基、1 若しくは 2 個のフェニル基で置換されたC<sub>1-10</sub>アルキル基、ヒドロキシC<sub>2-10</sub>アルキル基、ハロゲン化C<sub>1-10</sub>アルキル基、アジドC<sub>1-10</sub>アルキル基、アミノC<sub>2-10</sub>アルキル基、C<sub>1-10</sub>アルコキシC<sub>1-10</sub>アルキル基、C<sub>1-10</sub>アルコキシカルボニルC<sub>1-10</sub>アルキル基を示す。Xは水素原子又はフッ素原子を示す。Yは、-OCHR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-SR<sup>3</sup>、-S(O)<sub>n</sub>R<sup>5</sup>、-SCHR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-S(O)<sub>n</sub>CHR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-NHCHR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-N(CHR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-NHCO

R<sup>3</sup>、又は-O-C-O-R<sup>5</sup>を示す（式中、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は同一又は異なって、水素原子、C<sub>1</sub>-10アルキル基、C<sub>1</sub>-10アルケニル基、フェニル基、ナフチル基、1～7個のハロゲン原子で置換されたナフチル基、複素芳香族基、又は、ハロゲン原子、フェニル基、C<sub>1</sub>-10アルキル基、C<sub>1</sub>-10アルコキシ基、トリフルオロメチル基、フェニル基、ヒドロキシカルボニル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基及びフェノキシ基からなる群より選ばれる1～5個の置換基で置換されたフェニル基を示す。R<sup>5</sup>は、C<sub>1</sub>-10アルキル基、C<sub>1</sub>-10アルケニル基、フェニル基、ナフチル基、1～7個のハロゲン原子で置換されたナフチル基、複素芳香族基、又は、ハロゲン原子、フェニル基、C<sub>1</sub>-10アルキル基、C<sub>1</sub>-10アルコキシ基、トリフルオロメチル基、フェニル基、ヒドロキシカルボニル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基及びフェノキシ基からなる群より選ばれる1～5個の置換基で置換されたフェニル基を示し、nは1又は2の整数を示す。））。] で表される2-アミノ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸エステル誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

【請求項3】 前記式[II]において、R<sup>2</sup>が水素原子である請求項2記載の2-アミノ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸エステル誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

【請求項4】 前記式[II]において、R<sup>2</sup>が水素原子、Xがフッ素原子である請求項2記載の2-アミノ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸エステル誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

【請求項5】 前記式[II]において、R<sup>2</sup>が水素原子、Xがフッ素原子、Yが-O-CH-R<sup>3</sup>-R<sup>4</sup>である請求項2記載の2-アミノ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸エステル誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

【請求項6】 前記式[II]において、R<sup>2</sup>が水素原子、Xがフッ素原子、Yが-S-CH-R<sup>3</sup>-R<sup>4</sup>である請求項2記載の2-アミノ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸エステル誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

【請求項7】 前記式[II]において、R<sup>2</sup>が水素原子、Xがフッ素原子、Yが

—NHCHR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>である請求項2記載の2-アミノ-ピシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-2, 6-ジカルボン酸エステル誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

【請求項8】 前記式[II]において、R<sup>2</sup>が水素原子、Xが水素原子、Yが—OCHR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>である請求項2記載の2-アミノ-ピシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-2, 6-ジカルボン酸エステル誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

【請求項9】 前記式[II]において、R<sup>2</sup>が水素原子、Xが水素原子、Yが—SCHR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>である請求項2記載の2-アミノ-ピシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-2, 6-ジカルボン酸エステル誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

【請求項10】 前記式[II]において、R<sup>2</sup>が水素原子、Xが水素原子、Yが—NHCHR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>である請求項2記載の2-アミノ-ピシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-2, 6-ジカルボン酸エステル誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

【請求項11】 請求項1～10のいずれか1項に記載の2-アミノ-ピシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-2, 6-ジカルボン酸エステル誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物を有効成分とする医薬。

【請求項12】 グループIIメタボトロピックグルタミン酸受容体拮抗薬である請求項11記載の医薬。

#### 【発明の詳細な説明】

#### 【0001】

#### 【発明の属する技術分野】

本発明は、医薬として有用な2-アミノ-ピシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-2, 6-ジカルボン酸誘導体のプロドラッグに関する。更に詳しくは、統合失調症、不安及びその関連疾患、二極性障害、てんかん等の精神医学的障害、並びに、薬物依存症、認知障害、アルツハイマー病、ハンチントン舞踏病、パーキンソン病、筋硬直に伴う運動障害、脳虚血、脳不全、脊髄障害、頭部障害等の神経学的疾患の治療及び予防に有効な代謝活性型（メタボトロピック型）グルタミン酸

受容体 (mGluR) のサブグループIIに属するmGluR2/mGluR3の  
アンタゴニストとして作用する化合物である2-アミノ-ビシクロ [3. 1. 0]  
ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体のプロドラッグに関する。

#### 【0002】

また、本発明は、mGluR2/mGluR3のアンタゴニストとして作用する化合物のプロドラッグが、経口活性を高め、親化合物の生体内暴露量を増大させることに関する。

#### 【0003】

##### 【従来の技術】

メタボトロピックグルタミン酸受容体は薬理的に3つのグループに分類される。この中で、グループII (mGluR2/mGluR3) は、アデニルサイクラーゼと結合し、サイクリックアデノシン1リン酸 (cAMP) のホルスコリン刺激性の蓄積を抑制する (非特許文献1参照) ことから、グループIIメタボトロピックグルタミン酸受容体に拮抗する化合物は急性及び慢性の精神医学的疾患並びに神経学的疾患の治療又は予防に有効であると考えられ、2-アミノ-ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体は、グループIIメタボトロピックグルタミン酸受容体に対して強い拮抗作用を有する化合物である。

#### 【0004】

##### 【非特許文献1】

Trends Pharmacol. Sci., 14, 13, 1993年

#### 【0005】

##### 【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、統合失調症、不安及びその関連疾患、うつ病、二極性障害、てんかん等の精神医学的障害の治療及び予防、並びに、薬物依存症、認知障害、アルツハイマー病、ハンチントン舞踏病、パーキンソン病、筋硬直に伴う運動障害、脳虚血、脳不全、脊髄障害、頭部障害等の神経学的疾患の治療効果及び予防効果を有する薬物であって、経口活性の高いグループIIメタボトロピックグルタミン酸受容体に拮抗する薬物を提供することである。

#### 【0006】



## 【課題を解決するための手段】

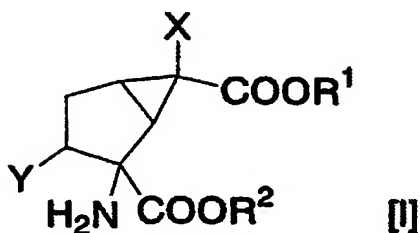
本発明者らは2-アミノ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸エステル誘導体について鋭意検討した結果、グループIIメタボトロピックグルタミン酸受容体に影響を及ぼす2-アミノ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸誘導体のプロドラッグを、親化合物を被験薬とする動物実験を通して、この種のプロドラッグが親化合物の生体内暴露量を高めることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0007】

かかる本発明は、式[I]

【0008】

【化3】



【0009】

【式中、R¹及びR²は同一又は異なって、C<sub>1-10</sub>アルキル基、C<sub>2-10</sub>アルケニル基、C<sub>2-10</sub>アルキニル基、1若しくは2個のフェニル基で置換されたC<sub>1-10</sub>アルキル基、ヒドロキシC<sub>2-10</sub>アルキル基、ハロゲン化C<sub>1-10</sub>アルキル基、アジドC<sub>1-10</sub>アルキル基、アミノC<sub>2-10</sub>アルキル基、C<sub>1-10</sub>アルコキシC<sub>1-10</sub>アルキル基、C<sub>1-10</sub>アルコキシカルボニルC<sub>1-10</sub>アルキル基を示し、又は、R¹及びR²の何れか一方が水素原子のとき、他方がC<sub>1-10</sub>アルキル基、C<sub>2-10</sub>アルケニル基、C<sub>2-10</sub>アルキニル基、1若しくは2個のフェニル基で置換されたC<sub>1-10</sub>アルキル基、ヒドロキシC<sub>2-10</sub>アルキル基、ハロゲン化C<sub>1-10</sub>アルキル基、アジドC<sub>1-10</sub>アルキル基、アミノC<sub>2-10</sub>アルキル基、C<sub>1-10</sub>アルコキシC<sub>1-10</sub>アルキル基、C<sub>1-10</sub>アルコキシカルボニルC<sub>1-10</sub>アルキル基を示す。Xは水素原子又はフッ素原子を示す。Yは、-OCHR³R⁴、-SR³、-S(O)<sub>n</sub>R⁵、-SCHR³R⁴、

—  $-S(O)_nCHR^3R^4$ 、 $-NHCHR^3R^4$ 、 $-N(CHR^3R^4)_2$ 、 $-NHCO$   
 $R^3$ 、又は $-OCOR^5$ を示す（式中、 $R^3$ 及び $R^4$ は同一又は異なって、水素原子、 $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{1-10}$ アルケニル基、フェニル基、ナフチル基、1～7個のハロゲン原子で置換されたナフチル基、複素芳香族基、又は、ハロゲン原子、フェニル基、 $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{1-10}$ アルコキシ基、トリフルオロメチル基、フェニル基、ヒドロキシカルボニル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基及びフェノキシ基からなる群より選ばれる1～5個の置換基で置換されたフェニル基を示す。 $R^5$ は、 $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{1-10}$ アルケニル基、フェニル基、ナフチル基、1～7個のハロゲン原子で置換されたナフチル基、複素芳香族基、又は、ハロゲン原子、フェニル基、 $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{1-10}$ アルコキシ基、トリフルオロメチル基、フェニル基、ヒドロキシカルボニル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基及びフェノキシ基からなる群より選ばれる1～5個の置換基で置換されたフェニル基を示し、 $n$ は1又は2の整数を示す。）] で表される2-アミノ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸エステル誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物である。

#### 【0010】

本発明において使用される用語が以下に定義される。

#### 【0011】

$C_{1-10}$ アルキル基とは、炭素原子を1～10個有する直鎖状、炭素原子を3～10個有する分岐鎖状、又は炭素原子を3～10個有する環状アルキル基を示す。直鎖状アルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基が挙げられる。分岐鎖状アルキル基としては、例えば、イソプロピル基、イソブチル基、1-メチルプロピル基、*t*-ブチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、3-メチルブチル基、1-エチルプロピル基、1, 1-ジメチルプロピル基、2, 2-ジメチルプロピル基、1, 2-ジメチルプロピル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、4-メチルペンチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチル

ブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、5-メチルヘキシル基、3-エチルペンチル基、1-プロピルブチル基、1, 4-ジメチルペンチル基、3, 4-ジメチルペンチル基、1, 2, 3-トリメチルブチル基、1-イソプロピルブチル基、4, 4-ジメチルペンチル基、5-メチルヘプチル基、4-エチルヘキシル基、2-プロピルペンチル基、2, 5-ジメチルヘキシル基、4, 5-ジメチルヘキシル基、2-エチル-3-メチルペンチル基、1, 2, 4-トリメチルペンチル基、2-メチル-1-イソプロピルブチル基、3-メチルオクチル基、2, 5-ジメチルヘプチル基、1-(1-メチルプロピル)-2-メチルブチル基、1, 4, 5-トリメチルヘキシル基、1, 2, 3, 4-テトラメチルペンチル基、6-メチルノニル基、5-エチル-2-メチルヘプチル基、2, 3-ジメチル-1-(1-メチルプロピル)ブチル基、シクロプロピルメチル基、2-(シクロプロピル)エチル基、3-(シクロブチル)ペンチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基などが挙げられる。環状アルキル基としては、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基などが挙げられる。

#### 【0012】

C<sub>2-10</sub>アルケニル基とは、少なくとも1個の二重結合を有する、炭素原子を2~10個有する直鎖状、炭素原子を3~10個有する分岐鎖状、又は、炭素原子を5~10個有する環状アルケニル基を示し、例えば、ビニル基、アリル基、3-ブテニル基、4-ペンテニル基、5-ヘキセニル基、6-ヘプテニル基、7-オクテニル基、8-ノネニル基、9-デセニル基、1-メチル-2-ブテニル基、2-メチル-2-ブテニル基、2-メチル-3-ブテニル基、2-ペンテニル基、2-メチル-2-ヘキセニル基、2-シクロペンテニル基などが挙げられる。

#### 【0013】

C<sub>2-10</sub>アルキニル基とは、少なくとも1個の三重結合を有する、炭素原子2~10個有する直鎖状又は炭素原子を4~10個有する分岐状のアルキニル基を示し、例えば、2-プロピニル基、3-ブチニル基、4-ペンチニル基、5-ヘキ

シニル基、6-ヘプチニル基、7-オクチニル基、8-ノナイル基、9-デシニル基、3-ペンチニル基、4-メチル-2-ペンチニル基などが挙げられる。

1若しくは2個のフェニル基で置換されたC<sub>1-10</sub>アルキル基としては、例えば、ベンジル、ジフェニルメチル基、2-フェニルエチル基、2-フェニルプロピル基、1-メチル-1-フェニルエチル基、1-メチル-2-フェニルペンチル基などが挙げられる。

#### 【0014】

ヒドロキシC<sub>2-10</sub>アルキル基とは、少なくとも1個のヒドロキシル基によって置換されたC<sub>2-10</sub>アルキル基を示し、例えば、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基、4-ヒドロキシブチル基、5-ヒドロキシペンチル基、6-ヒドロキシヘキシル基、7-ヒドロキシヘプチル基、8-ヒドロキシオクチル基、9-ヒドロキシノニル基、10-ヒドロキシデシル基、2-ヒドロキシプロピル基、2,3-ジヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシ-3-メチルブチル基などが挙げられる。

#### 【0015】

ハロゲン化C<sub>1-10</sub>アルキル基とは、少なくとも1つ以上のフッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子によって置換されたC<sub>1-10</sub>アルキル基を示し、例えば2-クロロエチル基、2-ブロモエチル基、2-ヨードエチル基、3-クロロプロピル基、3-ブロモプロピル基、3-ヨードプロピル基、4-クロロブチル基、4-ブロモブチル基、4-ヨードブチル基、5-クロロペンチル基、6-クロロヘキシル基、7-クロロヘプチル基、8-クロロオクチル基、9-クロロノニル基、10-クロロデシル基、2-クロロプロピル基、2-クロロブチル基、2,4-ジクロロブチル基、2-クロロ-3-メチルブチル基などが挙げられる。

#### 【0016】

アジドC<sub>1-10</sub>アルキル基とは、少なくとも1つ以上のアジド基によって置換されたC<sub>1-10</sub>アルキル基を示し、例えば2-アジドエチル基、3-アジドプロピル基、4-アジドブチル基、5-アジドペンチル基、6-アジドヘキシル基、7-アジドヘプチル基、8-アジドオクチル基、9-アジドノニル基、10-アジド

デシル基、2-アジドプロピル基、2-アジドブチル基、2-アジド-3-メチルブチル基などが挙げられる。

#### 【0017】

アミノC<sub>2-10</sub>アルキル基とは、少なくとも1個のアミノ基で置換されたC<sub>2-10</sub>アルキル基を示し、例えば、2-アミノエチル基、3-アミノプロピル基、6-アミノヘキシル基、7-アミノヘプチル基、8-アミノオクチル基、9-アミノノニル基、10-アミノデシル基、4-アミノブチル基、2, 4-ジアミノブチル基などが挙げられる。

#### 【0018】

C<sub>1-10</sub>アルコキシC<sub>1-10</sub>アルキル基とは、炭素数1~10個の直鎖状、炭素原子を3~10個有する分岐鎖状、又は炭素原子を3~10個有する環状のアルコキシ基によって置換された炭素数1~10個のアルキル基を示し、例えば、2-メトキシエチル基、2-エトキシエチル基、2-プロポキシエチル基、2-イソプロポキシエチル基、2-ブトキシエチル基、2-イソブトキシエチル基、2-tert-ブトキシエチル基、2-ペンチルオキシエチル基、2-ヘキセニルオキシエチル基、3-エトキシプロピル基、4-エトキシブチル基、4-エトキシ-3-メトキシブチル基、4-エトキシ-3-メチルペンチル基などが挙げられる。

#### 【0019】

C<sub>1-10</sub>アルコキシカルボニルC<sub>1-10</sub>アルキル基とは、炭素数1~10個の直鎖状、炭素原子を3~10個有する分岐鎖状、又は炭素原子を3~10個有する環状のアルコキシカルボニル基によって置換された炭素数1~10個のアルキル基を示し、例えば、メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、プロピルオキシカルボニルメチル基、イソプロポキシカルボニルメチル基、ブチルトキシカルボニルメチル基、イソブトキシカルボニルメチル基、tert-ブトキシカルボニルメチル基、ペンチルオキシカルボニルメチル基、ヘキシルオキシカルボニルメチル基、2-(エトキシカルボニル)エチル基、3-(エトキシカルボニル)プロピル基、4-(エトキシカルボニル)ブチル基、4-(エトキシカルボニル)ペンチル基、4-(エトキシカルボニル)-3-メチルペンチル基などが挙げられる。

## 【0020】

1～7個のハロゲン原子で置換されたナフチル基とは、少なくとも1個のフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子で置換されたナフチル基を示し、例えば、1-フルオロ-2-ナフチル基、2-フルオロ-1-ナフチル基、1-クロロ-2-ナフチル基、2-クロロ-1-ナフチル基、1-ブロモ-2-ナフチル基、2-ブロモ-1-ナフチル基、1-ヨード-2-ナフチル基、2-ヨード-1-ナフチル基、1,3-ジフルオロ-2-ナフチル基などが挙げられる。

## 【0021】

複素芳香族基とは、酸素原子、窒素原子または硫黄原子の内、少なくとも1つ以上の原子を含む単環の5員若しくは6員芳香環、または、これらの単環にベンゼン環が縮合しているか、若しくは、互いに縮合した双環性の芳香環を示す。例えば、フリル、ピロリル、チオフェニル、オキサゾイル、イソキサゾイル、イミダゾイル、ピラゾイル、チアゾイル、イゾチアゾイル、オキサジアゾイル、チアジアゾイル、ベンゾフラニル、インドリル、ベンゾチオフェニル、インダゾイル、ベンゾイソキサゾイル、ベンゾイソチアゾイル、ベンゾイミダゾイル、ベンゾオキサゾイル、ベンゾチアゾイル、ピリジジル、キノリニル、イソキノリニル、ピロダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニルなどが挙げられる。

## 【0022】

C<sub>1-10</sub>アルコキシ基とは、炭素原子を1～10個有する直鎖状又は分岐鎖状のアルコキシ基を示し、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、*t*-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基などが挙げられる。

## 【0023】

ハロゲン原子、フェニル基、C<sub>1-10</sub>アルキル基、C<sub>1-10</sub>アルコキシ基、トリフルオロメチル基、フェニル基、ヒドロキシカルボニル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基及びフェノキシ基からなる群より選ばれる1～5個の置換基で置換されたフェニル基とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、C<sub>1-10</sub>アルキル基、環状C<sub>3-10</sub>アルキル基、C<sub>1-10</sub>アルコキシ基、環状C<sub>3-10</sub>アルコキシ基

、トリフルオロメチル基、フェニル基、ヒドロキシカルボニル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基又はフェノキシ基から選択される1～5個の置換基で置換されたフェニル基を示す。例えば、1つの置換基で置換されたフェニル基としては、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、2-ブロモフェニル基、3-ブロモフェニル基、4-ブロモフェニル基、2-ヨードフェニル基、3-ヨードフェニル基、4-ヨードフェニル基、2-メチルフェニル基、3-メチルフェニル基、4-メチルフェニル基、2-エチルフェニル基、3-エチルフェニル基、4-エチルフェニル基、2-イソプロピルフェニル基、3-イソプロピルフェニル基、4-イソプロピルフェニル基、2-シクロプロピルフェニル基、3-シクロプロピルフェニル基、4-シクロプロピルフェニル基、2-シクロヘキシルフェニル基、3-シクロヘキシルフェニル基、4-シクロヘキシルフェニル基、2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、2-イソプロポキシフェニル基、3-イソプロポキシフェニル基、4-イソプロポキシフェニル基、2-シクロブチロキシフェニル基、3-シクロブチロキシフェニル基、4-シクロブチロキシフェニル基、2-シクロヘキシルオキシフェニル基、3-シクロヘキシルオキシフェニル基、4-シクロヘキシルオキシフェニル基、2-トリフルオロメチルフェニル基、3-フルオロメチルフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、2-フェニルフェニル基、3-フェニルフェニル基、4-フェニルフェニル基、2-ヒドロキシカルボニルフェニル基、3-ヒドロキシカルボニルフェニル基、4-ヒドロキシカルボニルフェニル基、2-アミノフェニル基、3-アミノフェニル基、4-アミノフェニル基、2-ニトロフェニル基、3-ニトロフェニル基、4-ニトロフェニル基、2-シアノフェニル基、3-シアノフェニル基、4-シアノフェニル基、2-フェノキシフェニル基、3-フェノキシフェニル基、4-フェノキシフェニル基などが挙げられる。2つの置換基で置換されたフェニル基としては、例えば、2, 3-ジフルオロフェニル基、2, 4-ジフルオロフェニル基、2, 5-ジフルオロフェニル基、2, 6-ジフルオロフェニル基、3, 4-ジフルオロフェニル基、3, 5-ジフルオロフェニル基、2, 3-ジクロロフェニル基、2, 4-ジ

クロロフェニル基、2, 5-ジクロロフェニル基、2, 6-ジクロロフェニル基、3, 4-ジクロロフェニル基、3, 5-ジクロロフェニル基、2, 3-ジブロモフェニル基、2, 4-ジブロモフェニル基、2, 5-ジブロモフェニル基、2, 6-ジブロモフェニル基、3, 4-ジブロモフェニル基、3, 5-ジブロモフェニル基、2, 3-ジヨードフェニル基、2, 4-ジヨードフェニル基、2, 5-ジヨードフェニル基、2, 6-ジヨードフェニル基、3, 4-ジヨードフェニル基、3, 5-ジヨードフェニル基、3-クロロ-4-フルオロフェニル基、4-クロロ-3-フルオロフェニル基、3-ブロモ-4-フルオロフェニル基、4-ブロモ-3-フルオロフェニル基、4-ブロモ-3-クロロフェニル基、3-ブロモ-4-クロロフェニル基、3-クロロ-4-メチルフェニル基、4-クロロ-3-メチルフェニル基、3-フルオロ-4-メチルフェニル基、4-フルオロ-3-メチルフェニル基、3-フルオロ-4-メトキシフェニル基、4-フルオロ-3-メトキシフェニル基、3-ブロモ-4-メトキシフェニル基、4-ブロモ-3-メトキシフェニル基、3-クロロ-4-フェノキシフェニル基、4-クロロ-3-フェノキシフェニル基、3-クロロ-4-ニトロフェニル基、4-クロロ-3-ニトロフェニル基、4-ブロモ-3-ニトロフェニル基、3-ブロモ-4-ニトロフェニル基、3-アミノ-4-ブロモフェニル基、4-アミノ-3-ブロモフェニル基、3-ブロモ-4-ヒドロキシカルボニル基、4-ブロモ-3-ヒドロキシカルボニルフェニル基、4-フルオロ-3-ヒドロキシカルボニル基、3-フルオロ-4-ヒドロキシカルボニルフェニル基、4-フルオロ-3-ヒドロキシカルボニル基、3-シアノ-4-フルオロフェニル基、3-シアノ-4-フルオロフェニル基、4-シアノ-3-メチルフェニル基、3-シアノ-4-メチルフェニル基、3-シアノ-4-メトキシフェニル基、4-シアノ-3-メトキシフェニル基などが挙げられる。3つの置換基で置換されたフェニル基としては、例えば、2, 3, 4-トリフルオロフェニル基、3, 4, 5-トリフルオロフェニル基、3, 4, 5-トリクロロフェニル基、3-クロロ-2, 6-ジフルオロフェニル基、3, 5-ジクロロ-4-メトキシフェニル基、又は3, 5-ジブロモ-4-メトキシフェニル基などが挙げられる。4つの置換基で置換されたフェニル基としては、例えば、2, 5-ジブロモ-3, 4-ジメトキシ



フェニル基、3, 4-ジブプロモ-2, 4-ジメトキシフェニル基などが挙げられる。5つの置換基で置換されたフェニル基としては、例えば、2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロフェニル基などが挙げられる。

#### 【0024】

また、本発明における医薬上許容される塩とは、例えば、硫酸、塩酸、燐酸などの鉱酸との塩、酢酸、シュウ酸、乳酸、酒石酸、フマル酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸などの有機酸との塩、トリメチルアミン、メチルアミンなどのアミンとの塩、又はナトリウムイオン、カリウムイオン、カルシウムイオンなどの金属イオンとの塩などである。

#### 【0025】

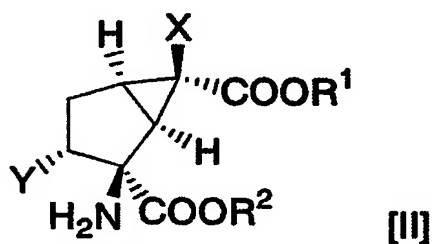
式 [I] で表される化合物のビスクロ [3. 1. 0] ヘキサン環上には5つの不斉炭素原子が存在する。

#### 【0026】

本発明の好ましい立体は、式 [II] で表される絶対構造を有する光学活性体であるが、そのエナンチオマー、ラセミ体などのエナンチオマー混合物として存在しうる。すなわち、本発明の化合物は次の式 [II] で表される化合物の光学活性体、ラセミ体等のエナンチオマー混合物及びジアステレオマー混合物を全て含むものである。

#### 【0027】

##### 【化4】



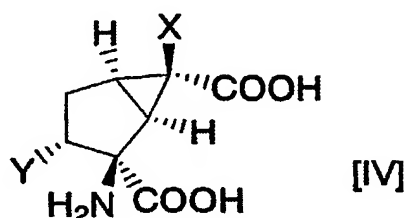
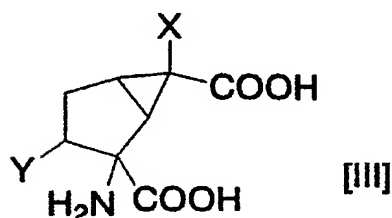
#### 【0028】

本発明化合物である式 [I] 及び [II] は、グループIIメタボトロピックグルタミン酸受容体に影響を及ぼさない。しかし、生体内で酵素的に又は化学的に加

水分解を受け、グループIIメタボトロピックグルタミン酸受容体に対して強い拮抗作用を有する化合物である式 [III] 及び [IV] で表される化合物へとそれぞれ変換される。従って、本発明化合物は、グループIIメタボトロピックグルタミン酸受容体に作用する薬物としての機能を発揮する。

【0029】

【化5】



【0030】

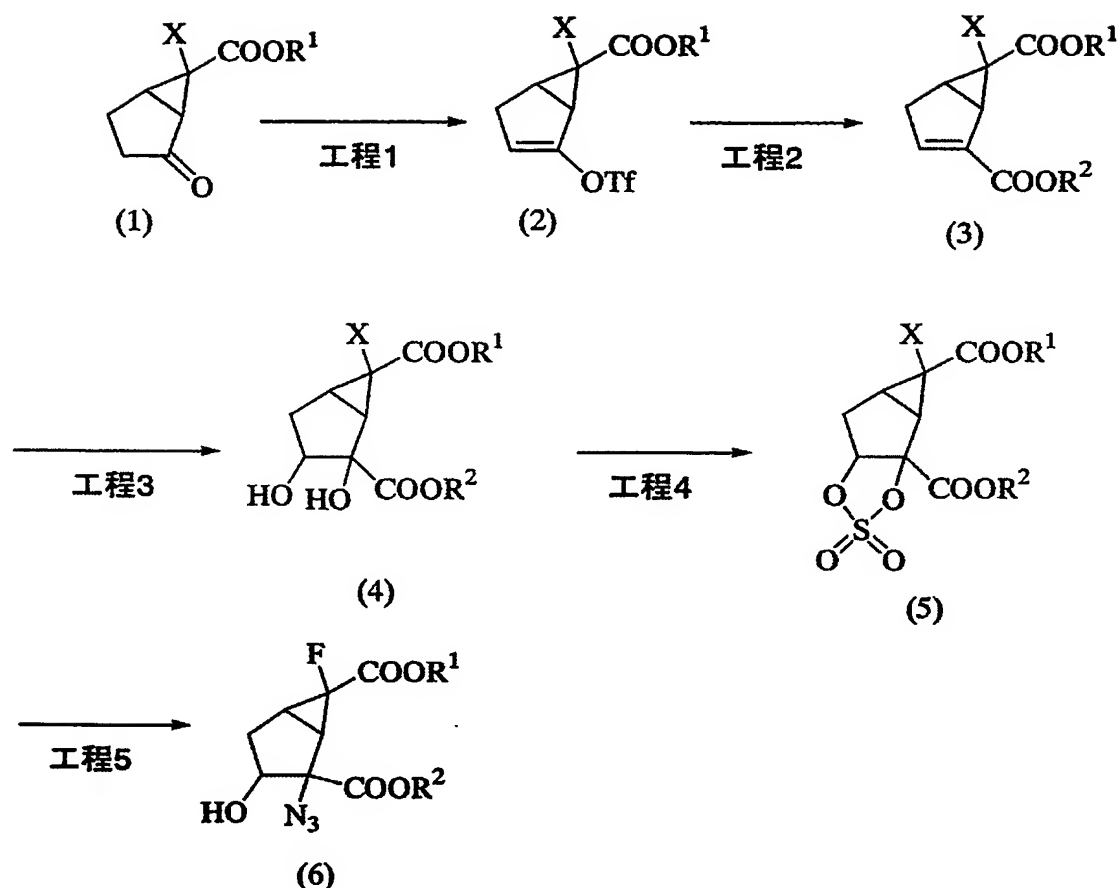
[式中、Xは水素原子又はフッ素原子を示す。Yは、 $-\text{OCHR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{SR}^3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^5$ 、 $-\text{SCHR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{CHR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{NHCHR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{N}(\text{CHR}^3\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{NHCOR}^3$ 、又は $-\text{OCOR}^5$ を示す(式中、 $\text{R}^3$ 及び $\text{R}^4$ は同一又は異なって、水素原子、 $\text{C}_{1-10}$ アルキル基、 $\text{C}_{1-10}$ アルケニル基、フェニル基、ナフチル基、1～7個のハロゲン原子で置換されたナフチル基、複素芳香族基、又は、ハロゲン原子、フェニル基、 $\text{C}_{1-10}$ アルキル基、 $\text{C}_{1-10}$ アルコキシ基、トリフルオロメチル基、フェニル基、ヒドロキシカルボニル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基及びフェノキシ基からなる群より選ばれる1～5個の置換基で置換されたフェニル基を示す。 $\text{R}^5$ は、 $\text{C}_{1-10}$ アルキル基、 $\text{C}_{1-10}$ アルケニル基、フェニル基、ナフチル基、1～7個のハロゲン原子で置換されたナフチル基、複素芳香族基、又は、ハロゲン原子、フェニル基、 $\text{C}_{1-10}$ アルキル基、 $\text{C}_{1-10}$ アルコキシ基、トリフルオロメチル基、フェニル基、ヒドロキシカルボニル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基及びフェノキシ基からなる群より選ばれる1～5個の置換基で置換されたフェニル基を示し、nは1又は2の整数を示す。)] で表される2-アミノ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸エステル誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物である。

【0031】

まず、本発明化合物 [I] を合成するために必要な合成中間体でもある化合物 (9)、(16)、(24)、(27)、(30) 及び (33) は、下記のように製造することができる。(以下の反応式中、X、Y、n、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> 及び R<sup>5</sup> は前記と同義である。R<sup>6</sup> は、メシル基、フェニルスルホニル基、トシル基、トリフルオロメチルスルホニル基などのアリール及びアルキルスルホニル基、ベンゾイル基、4-ニトロベンゾイル基を示す。R<sup>7</sup> は、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基などのアルコキシカルボニル基、ベンゾイル基、p-フェニルベンゾイル基、(ピリジン-2-イル) カルボニル基などのアシル基、アリール基、ベンジル基、p-メトキシベンジル基、ジ(p-メトキシフェニル) メチル基などのアルキル基、5, 5-ジメチル-3-オキソ-1-シクロヘキセニル基などのアルケニル基、ベンゼンスルフェニル基、2, 4-ジニトロスルフェニル基などのスルフェニル基、ベンジルスルフォニル基、ジフェニルフォスフィニル基やジアルキルフォスホリル基等のアミノ基の保護基を示す。A<sup>1</sup> は、式 R<sup>3</sup> 又は式 CHR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> を示す。A<sup>2</sup> は、式 R<sup>5</sup> 又は式 CHR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> を示す。Q は、式 SR<sup>3</sup>、S(O)<sub>n</sub>R<sup>5</sup>、式 SCHR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、又は式 S(O)<sub>n</sub>CHR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> を示す。)

【0032】

## 【化6】



## 【0033】

工程1：化合物(1)を不活性溶媒中、塩基の存在下、例えば、無水トリフルオロメタンスルホン酸、N-フェニルピス(トリフルオロメタンスルホンイミド)などのトリフルオロメタンスルホン化剤と反応することにより、化合物(2)へと導くことができる。ここで、不活性溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、又はこれらの混合溶媒等を使用することができる。塩基としては、例えば、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等のアミン類、水素化カリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基類、リチウムジイソプロピルアミド、カリウムビス(トリメチルシリル)アミド、リチウムヘキサメチルジシラ

ザン等の金属アミド類、ナリトウム メトキシド、カリウム t-ブトキシド等の金属アルコラート類を用いることができる。

#### 【0034】

工程2: 化合物(2)を不活性溶媒中、遷移金属触媒存在下、例えば、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の有機塩基類、又は炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基類の存在下、一酸化炭素及び $R^2OH$ と反応することによって化合物(3)へと導くことができる(Tetrahedron Letters 26, 1109(1985) 参照)。ここで遷移金属触媒とは、例えば0価のパラジウム試薬であり、例えば酢酸パラジウム(II)などの2価のパラジウムとトリフェニルホスフィン、2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル(BINAP)などの配位子を用いて反応系内で調製することができる。また、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)等の0価のパラジウム試薬を直接用いることもできる。不活性溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、又はこれらの混合溶媒等を使用することができる。

#### 【0035】

工程3: 化合物(3)を不活性溶媒中、例えば四酸化オスミウムなどを用いた一般的なジオール化反応(M. Hudlicky, "Oxidations in Organic Chemistry"

参照)やAD-mixを試薬とするSharplessの不斉シス-ジヒドロキシル化反応(Sharpless AD)(Tetrahedron Asymmetry 4, 133(1993)、J. Org. Chem. 57, 2768(1992)、J. Org. Chem. 61, 2582(1996)参照)などを用いてジオールへと酸化し、化合物(4)へと導くことができる。ここで、不活性溶媒とは、例えばt-ブチルアルコールなどのアルコール系溶媒、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、アセトン、N, N-ジメチルホルムアミド、水、又はこれらの混合溶媒等を使用することができる。

#### 【0036】

工程 4: 化合物 (4) を例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の有機塩基類、又は炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基類の存在下あるいは非存在下、塩化チオニルと反応後、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、アセトン、水、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、過酸化水素、オキシソ、三塩化ルテニウム-メタ過ヨウ素酸ナトリウム等の一般的な酸化剤 (M. Hudlicky, "Oxidations in Organic Chemistry" 参照) にて酸化し、化合物 (5) に導くことができる。

#### 【0037】

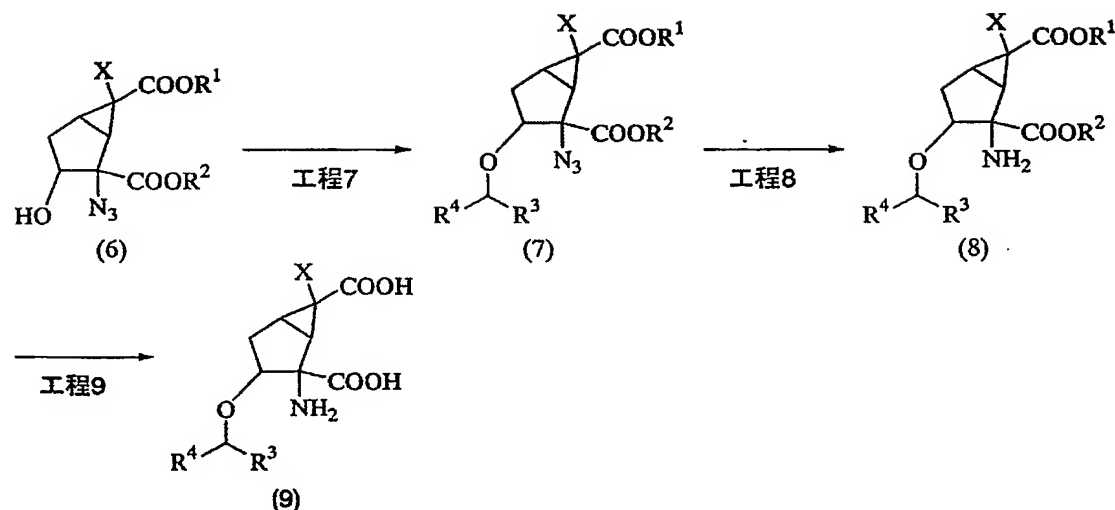
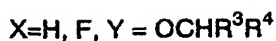
工程 5: 化合物 (5) を例えば、テトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒、アセトン等のケトン類、N, N-ジメチルホルムアミド、水、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、アジ化ナトリウムと反応した後、加水分解することによって化合物 (6) に導くことができる (J. Am. Chem. Soc. 110, 7538(1988) 参照)。

#### 【0038】

得られた化合物 (6) は、式 [III] 中、Y が式  $\text{OCHR}^3\text{R}^4$  の場合は、下記工程 7、8 及び 9 によって、本発明化合物の合成中間体である化合物 (9) に導くことができる。

#### 【0039】

## 【化7】



## 【0040】

工程7：R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が水素原子以外である化合物(6)の水酸基を例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、シクロヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、トリフルオロメタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、又は塩化水素等のブレンステッド酸触媒、三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体、塩化亜鉛、塩化スズ、又はトリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート等のルイス酸触媒の存在下、Zが、2, 2, 2-トリクロロアセトイミドイロキシ基である式R<sup>3</sup>R<sup>4</sup>CHZで表される化合物と反応することにより、化合物(7)に導くことができる(J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 2247(1985)、Synthesis, 568 (1987)参照)。ここで、Zは脱離基であり、例えば、ハロゲン原子、エトキシカルボニルオキシ基、フェノキシカルボニルオキシ基などである。

## 【0041】

さらに、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が水素原子以外である化合物(6)の水酸基を例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホ

— ルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン等のアミド類、ジメチルスルホキシド、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、水素化ナトリウム、水素化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基類、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムアミド等の金属アミド類、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン、2, 6-ジ-*t*-ブチルピリジン等の有機塩基類、カリウム *t*-ブトキシド等の塩基の存在下、Zが、2, 2, 2-トリクロロアセトイミドイロキシ基以外の式 $R^3R^4CHZ$ で表される化合物と反応することにより、化合物(7)に導くこともできる。ここで、Zは脱離基であり、例えば、ハロゲン原子、トシルスルホネート、トリフルオロメタンスルホネート、トリルスルホネート等である。

#### 【0042】

工程8: 化合物(7)は例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、アセトン、水、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、亜リン酸トリエチル、トリメチルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリフェニルホスフィン等によるスタウンジンガー (Staudinger) 反応 (Bull. Chem. Soc. Fr., 815(1985)参照)、エタノール、メタノール等のアルコール類、酢酸エチルなどのエステル類、N, N-ジメチルホルムアミド、水、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中におけるパラジウム/カーボン、パラジウムブラックなどの金属触媒存在下での水素添加、リチウムアミノボロヒドリド等によるヒドリド還元等に代表される一般的なアジド基の還元反応 (A. F. Abdel-Magid, "Reductions in Organic Synthesis" 参照) によって化合物(8)に導くことができる。

#### 【0043】

工程9:  $R^1$ 及び $R^2$ が水素原子以外である化合物(8)の式 $COOR^1$ 及び式



COOR<sup>2</sup>で示される部分を一般的な加水分解反応 (T. W. Greene, P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" 参照) にてカルボン酸へと変換し、本発明化合物の合成中間体である化合物 (9) 導くことができる。

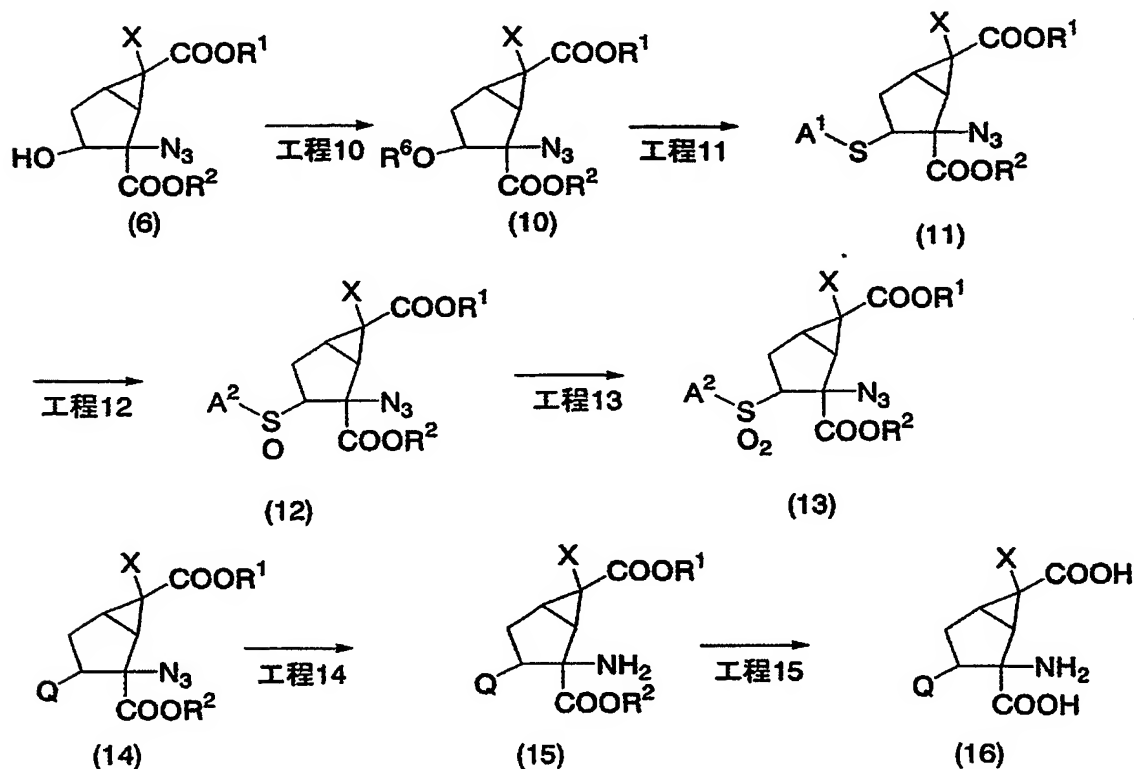
## 【0044】

化合物 (6) は、式 [III] 中、Y が式 SR<sup>3</sup>、式 S(O)<sub>n</sub>R<sup>5</sup>、式 SCHR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、式 S(O)<sub>n</sub>CHR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> である場合は、下記に示す工程 10、11、12、13、14 及び 15 によって、本発明化合物の合成中間体である化合物 (16) に導くことができる。

## 【0045】

## 【化 8】

X=H, F, Y = SR<sup>3</sup>, S(O)<sub>n</sub>R<sup>5</sup>, SCHR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, S(O)<sub>n</sub>CHR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>



## 【0046】

工程 10: R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> が水素原子以外である化合物 (6) の水酸基を例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、シクロヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラ

ン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン等のアミド類、ジメチルスルホキシド、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、水素化ナトリウム、水素化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基類、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムアミド等の金属アミド類、トリエチルアミン、ピリジン、ジイソプロピルエチルアミン、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン、2, 6-ジ-tert-ブチルピリジン等の有機塩基類、カリウム tert-ブトキシド等の塩基の存在下、無水トリフルオロメタンスルホン酸、N-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンイミド)などのトリフルオロメタンスルホン化剤、または塩化メタンスルホン酸、塩化ベンゼンスルホン酸、塩化トルエンスルホン酸などのアルキル及びアリールスルホン化剤との反応することにより、化合物(10)へと導くことができる。

#### 【0047】

工程11: 化合物(10)は、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、ジメチルスルホキシド又はN, N-ジメチルホルムアミド又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、ナトリウム tert-ブトキシド、カリウム tert-ブトキシド等の金属アルコラート類、ナトリウム、カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムと式 $A^1SH$ で表されるメルカプタン類及びチオフェノール類から調製される式 $A^1SNa$ 、式 $A^1SK$ などで表される化合物と反応することによって化合物(11)へと導くことができる。

#### 【0048】

工程12:  $A^1$ が水素原子ではない化合物(11)は例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、アセトン、ジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド、メタノール、エタノール、酢酸

、水又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、例えば過ヨウ素酸ナトリウムや過酢酸などを用いた一般的なスルフィドのスルフォキシドへの酸化反応 (M. Hudlicky, "Oxidations in Organic Chemistry" 参照) を用いて化合物 (12) へと導くことができる。

#### 【0049】

工程13: 化合物 (12) 又は  $A^1$  が水素原子ではない化合物 (11) は、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、アセトン、ジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド、水又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、例えば3-クロロ過安息香酸や過酸化水素などを用いた一般的なスルフィド又はスルフォキシドのスルフォンへの酸化反応 (M. Hudlicky, "Oxidations in Organic Chemistry" 参照) を用いて化合物 (13) へと導くことができる。又は、 $A^1$  が水素原子ではない化合物 (11) から、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、アセトン、ジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド、水又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、3-クロロ過安息香酸や過酸化水素などの一般的な酸化剤 (M. Hudlicky, "Oxidations in Organic Chemistry" 参照) を用いて、酸化剤の等量数、反応時間、反応温度や溶媒などの反応条件を制御することで、化合物 (12) と化合物 (13) の混合物を得ることも可能である。

工程14: 化合物 (14) は例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、アセトン、水、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、亜リン酸トリエチル、トリメチルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリフェニルホスフィン等によるスタウンジンガー (Staudinger) 反応 (Bull. Chem. Soc. Fr., 815(1985)参照)、エタノール、メタノール等のアルコール

頂、酢酸エチルなどのエステル類、N, N-ジメチルホルムアミド、水、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中におけるパラジウム／カーボン、パラジウムブラックなどの金属触媒存在下での水素添加、リチウムアミノボロヒドリド等によるヒドリド還元等に代表される一般的なアジド基の還元反応 (A. F. Abdel-Magid, "Reductions in Organic Synthesis" 参照) によって化合物 (15) に導くことができる。

#### 【0050】

工程 15:  $R^1$  及び  $R^2$  の少なくとも一方が水素原子以外の化合物 (15) の式  $COOR^1$  及び式  $COOR^2$  で示される部分を工程 9 と同様の手法にて加水分解することで、本発明化合物の合成中間体である化合物 (16) に導くことができる。

#### 【0051】

式 [III] 中、Y が式  $NHCHR^3R^4$  又は式  $N(CR^3R^4)_2$  の場合は、合成中間体 (6) より、下記に示す工程 16、17、18、19、20、21 及び 22 によって、本発明化合物の合成中間体である化合物 (24) 及び (27) に導くことができる。

#### 【0052】

-



3

—

4

.

.

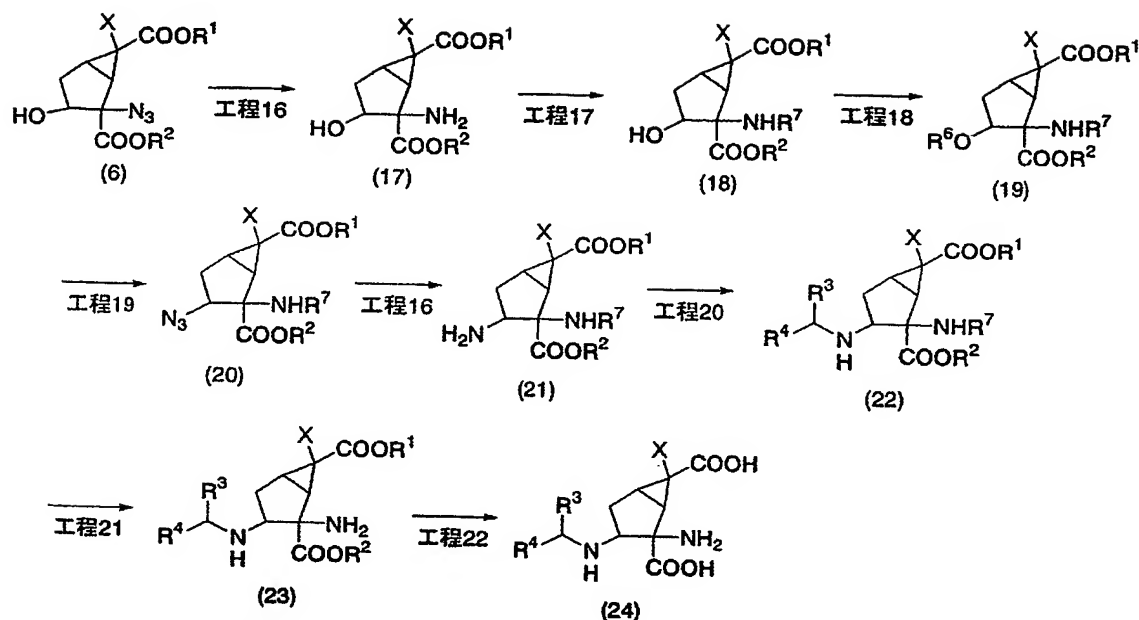
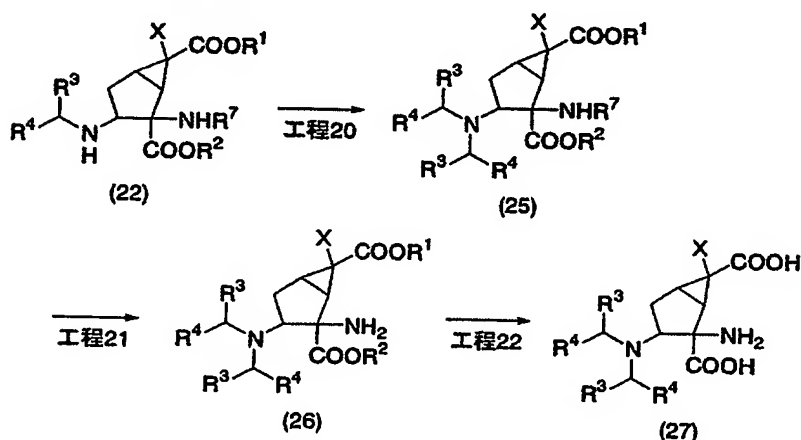
(

.

.

!

## 【化 9】

 $X=H, F, Y = NHCHR^3R^4$ 

 $X = H, F, Y = N(CHR^3R^4)_2$ 


## 【0053】

工程16：化合物(6)及び(20)は、工程14と同様の手法にてアジド基を還元することによって、それぞれ化合物(17)及び(21)に導くことができる。

## 【0054】

工程17：化合物(17)のアミノ基を、一般的なアミノ基の保護反応によって(T. W. Greene, P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" 参照)化合物(18)に導くことができる。

## 【0055】

工程18:  $R^1$ 及び $R^2$ が水素原子以外である化合物(18)の水酸基を、工程10と同様の手法にてアルキル及びアリアルスルホニル化することによって、化合物(19)に導くことができる。

## 【0056】

工程19: 化合物(19)は、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、酢酸エチル、アセトニトリル、アセトン、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、水、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、アジ化ナトリウムと反応させることによって化合物(20)に導くことができる。

## 【0057】

工程20: 化合物(21)及び(22)の式 $NH_2$ 及び式 $R^3R^4CHNH$ で示されるアミノ基を、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、シクロヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン等のアミド類、ジメチルスルホキシド、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、水素化ナトリウム、水素化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基類、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムアミド等の金属アミド類、トリエチルアミン、ピリジン、ジイソプロピルエチルアミン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、2,6-ジ-*t*-ブチルピリジン等の有機塩基類、カリウム *t*-ブトキシド等の塩基の存在下または非存在下、式 $R^3R^4CHZ$ で表される化合物と反応させることにより、それぞれ化合物(22)及び(25)に導くことができる。ここでZは脱離基であり、例えばハロゲン原子、トシルスルホネート、トリフルオロメタンスルホネート、トリルスルホネート等である。さらに、化合物(21)及び(22)は、例えば、

ベンゼン、トルエン、ヘキサン、シクロヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン等のアミド類、ジメチルスルホキシド、エタノール、メタノール、水又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム又はシアノトリヒドロホウ素ナトリウムなどの還元剤の存在下、式 $R^3C OR^4$ で表される化合物と反応させるBorch反応 (A. F. Abdel-Magid et al., Tetrahedron Lett., 31, 5595 (1990) 参照) にて、還元的なアミノ化によりそれぞれ化合物 (22) および (25) へと導くこともできる。

#### 【0058】

工程 21: 化合物 (22) 及び化合物 (25) のアミノ基の保護基 $R^7$ を一般的な脱保護反応 (T. W. Greene, P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" 参照) にて脱保護しアミノ基へと変換し、それぞれ化合物 (23) 及び (26) に導くことができる。

#### 【0059】

工程 22:  $R^1$  及び  $R^2$  の少なくとも一方が水素原子以外の化合物 (23) 及び (26) の式 $COOR^1$  及び  $COOR^2$  で示される部分を工程 9 と同様の手法にて加水分解することで、本発明化合物の合成中間体である化合物 (24) 及び (27) に導くことができる。

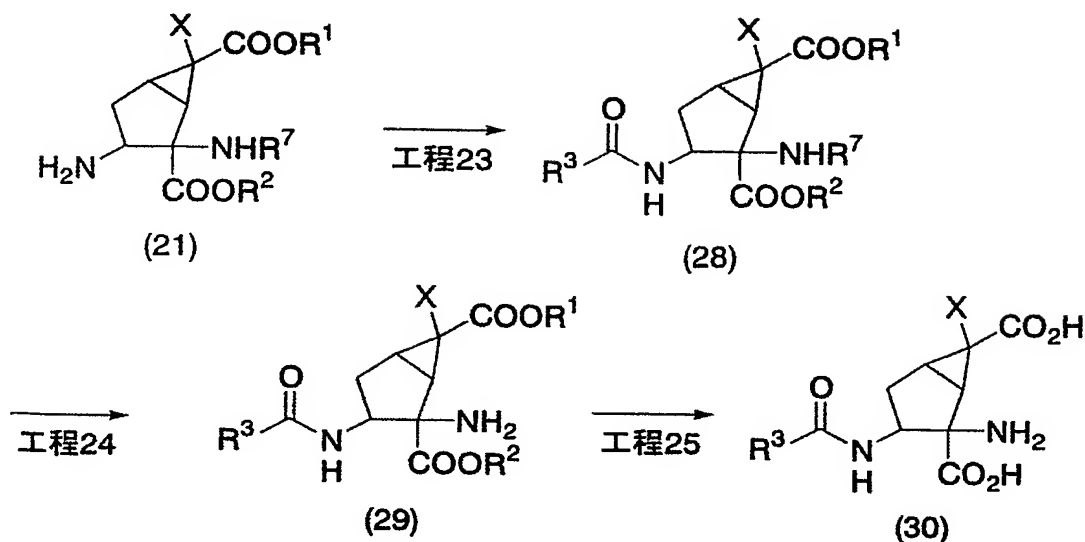
#### 【0060】

式 [III] 中、Y が式 $NHCOR^3$  の場合は、化合物 (21) より、下記に示す工程 23、24 及び 25 によって、本発明化合物の合成中間体である化合物 (30) に導くことができる。

#### 【0061】



## 【化10】



## 【0062】

工程23：化合物(21)の3位のアミノ基を例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン等のアミド類、ジメチルスルホキシド、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、トリエチルアミン、ピリジン、モルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、2,6-ジ-tert-ブチルピリジン等の有機塩基類存在下または非存在下にて、式 $ZCOR^5$ 又は式 $R^5COOCOR^5$ で表わされる化合物と反応させると化合物(28)に導くことができる。ここで、Zは脱離基であり、例えば、ハロゲン原子、エトキシカルボニルオキシ基、フェノキシカルボニルオキシ基などである。または、 $R^3$ が水素原子の場合は、一般的なホルミル化反応(T. W. Greene, P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" 参照)によって、化合物(28)に導くことができる。

## 【0063】

工程24：化合物(28)は、工程21と同様の手法による式 $NHR^7$ の脱保護

反応にて、化合物 (29) に導くことができる。

【0064】

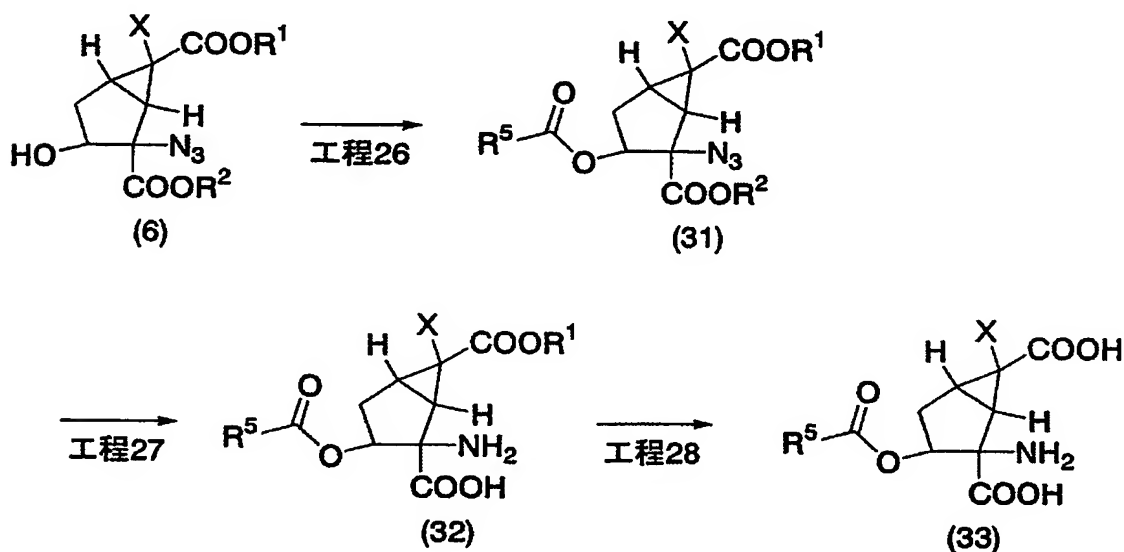
工程 25:  $R^1$  及び  $R^2$  の少なくとも一方が水素原子以外の化合物 (29) は、工程 9 と同様の手法によって式  $COOR^1$  及び式  $COOR^2$  の加水分解反応にて、本発明化合物の中間体である化合物 (30) に導くことができる。

【0065】

式 [III] 中、Y が式  $OCOR^5$  の場合は、 $R^2$  がベンジル基である合成中間体 (6) より、下記の工程 26、27 及び 28 によって、本発明化合物の合成中間体である (33) に導くことができる。

【0066】

【化 11】



【0067】

工程 26:  $R^1$  が水素原子ではなく、 $R^2$  がベンジル基である化合物 (6) の水酸基を、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン等のアミド類、ジメ

チルスルホキシド、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、トリエチルアミン、ピリジン、モルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン、2, 6-ジ-tert-ブチルピリジン等の有機塩基類存在下または非存在下にて、式 $ZCOR^5$ 又は式 $R^5COOCOR^5$ で表わされる化合物と反応させると化合物(31)に導くことができる。ここで、Zは脱離基であり、例えば、ハロゲン原子、エトキシカルボニルオキシ基、フェノキシカルボニルオキシ基などである。

#### 【0068】

工程27: 化合物(31)は、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、アセトン、水、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、亜リン酸トリエチル、トリメチルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリフェニルホスフィン等によるスタウンジンガー (Staudinger) 反応 (Bull. Chem. Soc. Fr., 815(1985)参照) によって得られるアミノ体を、さらに、例えば、エタノール、メタノール等のアルコール類、酢酸エチルなどのエステル類、N, N-ジメチルホルムアミド、水、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中におけるパラジウム/カーボン、パラジウムブラックなどの金属触媒存在下での水素添加反応によって還元的にベンジル基を脱保護し化合物(32)へ導くことができる。また、化合物(31)は、例えば、エタノール、メタノール等のアルコール類、酢酸エチルなどのエステル類、N, N-ジメチルホルムアミド、水、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中におけるパラジウム/カーボン、パラジウムブラックなどの金属触媒存在下での水素添加反応によって化合物(32)へ直接導くこともできる。

#### 【0069】

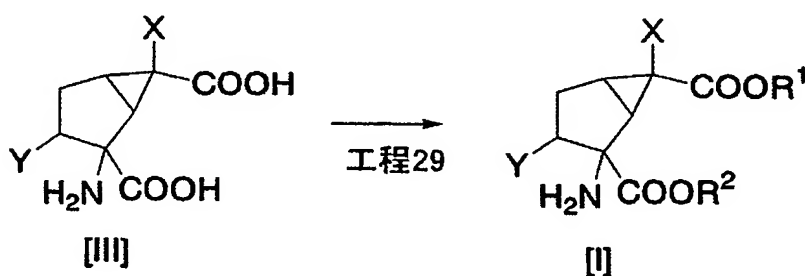
工程28:  $R^1$ が水素原子以外の化合物(32)は、工程9と同様の手法によって、本発明化合物の合成中間体である化合物(33)に導くことができる。本発明化合物[I]は、得られた合成中間体[III]の2つのカルボン酸部のモノエステル化、又は、ジエステル化によって製造することができる。

【0070】

化合物 [III] のカルボン酸部を下記に示す工程 29 によって、ジエステル化又はモノエステル化によって、本発明化合物である化合物 [I] へ導くことができる。

【0071】

【化 12】



【0072】

工程 29：化合物 [III] のカルボン酸部を、一般的なエステル化反応 (T. W. Greene, P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" 参照) にて、本発明化合物である化合物 [I] へ導くことができる。また、化合物 [II] の 6 位炭素上のカルボン酸部を、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、ジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド、又はこれらの混合溶媒中、若しくは無溶媒で、硫酸、リン酸、塩酸などの鉱酸、酢酸、シュウ酸、メタンスルホン酸などの有機酸、塩化チオニル、塩化ホスホリルなどの酸塩化物の存在下又は非存在下、式  $R^1\text{OH}$  で示されるアルコールと短時間または反応温度を制御し反応させることによって、選択的に  $R^2$  が水素原子である本発明化合物である化合物 [I] に導くことができる。また、トリエチルボランや銅 (II) 錯体などを用いた  $\alpha$  アミノ酸の保護法によって、2 位の炭素上の  $\alpha$  アミノ酸部を保護した後 (International Journal of Peptide & Protein Research, 37, 210 (1991); Synthesis, 119 (1990); Helv. Chem. Acta, 44, 159 (1961) 参照)、6 位炭素上のカルボン酸を一般的なエステル化反応 (T. W. Greene,

P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" 参照) にてエステル化し、さらに  $\alpha$  アミノ酸部の脱保護反応 (International Journal of Peptide & Protein Research, 37, 210 (1991); Synthesis, 119 (1990); Helv. Chem. Acta, 44, 159 (1961) 参照) にて、選択的に  $R^2$  が水素原子である化合物 [I] に導くことも可能である。また、 $R^1$  及び  $R^2$  が水素原子以外の化合物 [I] の式  $COOR^1$  で示される部分を、短時間又は低温で、一般的な加水分解反応 (T. W. Greene, P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" 参照) にてカルボン酸へと変換することによって、選択的に  $R^1$  が水素原子である本発明化合物である化合物 [I] に導くことができる。さらに、 $R^1$  及び  $R^2$  の少なくとも一方がアジド  $C_{1-10}$  アルキル基である化合物 [I] は、対応するハロゲン化  $C_{1-10}$  アルキルである化合物 [I] を、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、酢酸エチル、アセトニトリル、アセトン、ジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド、水、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、アジ化ナトリウムと反応させることにより導くこともできる。さらに、 $R^1$  及び  $R^2$  の少なくとも一方がアミノ  $C_{2-10}$  アルキル基である化合物 [I] は、対応するアジド  $C_{1-10}$  アルキル基である化合物 [I] のアジド部分を、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、アセトン、水、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、亜リン酸トリエチル、トリメチルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリフェニルホスフィン等によるスタウンジンガー (Staudinger) 反応 (Bull. Chem. Soc. Fr., 815(1985) 参照)、エタノール、メタノール等のアルコール類、酢酸エチルなどのエステル類、N, N-ジメチルホルムアミド、水、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中におけるパラジウム/カーボン、パラジウムブラックなどの金属触媒存在下での水素添加、リチウムアミノボロヒドリド等によるヒドリド還元等に代表される一般的なアジドの還元反応 (A. F. Abdel-Magid, "Reductions in Organic Synth

esis” 参照) によって、還元することによっても導くことができる。

#### 【0073】

本発明化合物は1種又は2種以上の医薬的に許容される担体、賦形剤及び希釈剤と組み合わされて医薬的製剤とされうる。前記担体、賦形剤及び希釈剤としては、例えば、水、乳糖、デキストロース、フラクトース、ショ糖、ソルビトール、マンニトール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、でんぷん、ガム、ゼラチン、アルギネート、ケイ酸カルシウム、リン酸カルシウム、セルロース、水シロップ、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、アルキルパラヒドロキシベンゾエート、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、グリセリン、ゴマ油、オリーブ油、大豆油などの各種油が挙げられる。

#### 【0074】

本発明化合物は、これらの担体、賦形剤又は希釈剤、そして、必要に応じて一般に使用される増量剤、結合剤、崩壊剤、pH調整剤、溶解剤などの添加剤が混合された上で、常用の製剤技術によって錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、粉剤、液剤、乳剤、懸濁剤、軟膏剤、注射剤、皮膚貼付剤などの経口又は非経口用医薬、特にグループIIメタボトロピックグルタミン酸受容体拮抗薬として調製される。

#### 【0075】

本発明の化合物は成人患者に対して0.01~500mgを1日1回又は数回に分けて経口又は非経口で投与することが可能であるが、使用の容易性及び薬効の点からみて経口投与することが好ましい。なお、この投与量は治療対象となる疾病の種類、患者の年齢、体重、症状などにより適宜増減することが可能である。

#### 【0076】

以下に実施例及び試験例を示し本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

#### 【0077】

(参考例1)

(1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベン

ジルオキシ) -6-フルオロ-ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸の合成

(1) -63~-54℃に保ちながらヘキサメチルジシラザン137 mLのテトラヒドロフラン700 mL溶液に、2.66 M n-ブチルリチウムヘキサン溶液245 mLを滴下し、1時間攪拌した。この溶液に(1R, 5R, 6R) -6-フルオロ-2-オキソ-ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-6-カルボン酸エチルエステル101 gのテトラヒドロフラン340 mL溶液を-63℃~-52℃に保ちながら滴下した。1時間後、N-フェニル-ビス (トリフルオロメタンスルホンイミド) 213 gのテトラヒドロフラン700 mL溶液を、-63~-45℃で加えた。反応溶液を室温まで自然昇温させ、さらに2.5時間攪拌した。反応液をジエチルエーテルにて希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で3回、及び飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: ワコウゲルC200 (和光純薬製)、展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=30:1~20:1~5:1) にて精製した。得られた(1R, 5R, 6R) -6-フルオロ-2-トリフルオロメタンスルホンオキシ-ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2-エン-6-カルボン酸エチルエステル175 gをN, N-ジメチルホルムアミド875 mL、及びエタノール875 mLに溶解し、ジイソプロピルエチルアミン95.1 mL、トリフェニルホスフィン8.65 g、及び酢酸パラジウム3.70 gを加えた後、一酸化炭素雰囲気下、室温にて5.5時間攪拌した。反応溶液に1 N塩酸を添加し、ジエチルエーテルにて6回抽出した。有機層を合わせて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で4回、及び飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: ワコウゲルC200 (和光純薬製)、展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=30:1~20:1~10:1) にて精製し、(1R, 5R, 6R) -6-フルオロ-ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2-エン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル92.6 gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS); 1.31(t, J=7.03 Hz, 3H), 1.33(t, J=7.03 Hz, 3H), 2.37-2.51(m, 1H), 2.65-2.81(m, 1H), 2.88-3.04(m, 1H), 3.10 (dd, J=

7.47, 2.64 Hz, 1H), 4.12-4.40(m, 4H), 6.77-6.79(m, 1H).

MS(ESI)(Pos)m/z; 265 (M+Na)<sup>+</sup>

$[\alpha]_D^{21} = +158.0^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, c=1.5)

【0078】

(2) アセトニトリル 1.76 L、及び水 680 mL に溶解した (1R, 5R, 6R) - 6-フルオロ-2,3-ジヒドロキシー-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 92.4 g に 50% N-メチルモルホリン N-オキシド水溶液 160 mL 及び 5% 酸化オスミウム (VIII) 水溶液 121 mL を加え、室温にて 1 時間攪拌した。氷冷下、反応溶液に亜硫酸ナトリウムを加え、室温にて 30 分間攪拌した後、セライト濾過を行った。濾液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルにて 2 回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: ワコウゲル C200、展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 4:1 ~ 1:1) にて精製し、(1R, 2S, 3R, 5R, 6R) - 6-フルオロ-2,3-ジヒドロキシー-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 95.6 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS); 1.31(t, J=7.25 Hz, 6H), 2.03-2.34(m, 3H), 2.40-2.55(m, 1H), 2.70(d, J=9.23 Hz, 1H), 4.09(s, 1H), 4.18-4.47(m, 5H).

MS(ESI)(Nega) m/z; 275 (M-H)<sup>-</sup>

$[\alpha]_D^{27} = -69.1^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, c=1.4)

【0079】

(3) 氷冷下、(1R, 2S, 3R, 5R, 6R) - 6-フルオロ-2,3-ジヒドロキシー-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 95.4 g のジクロロメタン 1.24 L 溶液にトリエチルアミン 106 mL を加え、塩化チオニル 37.6 mL を滴下した後、30 分間攪拌した。反応溶液を水で 2 回、及び飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮した。残渣を四塩化炭素 640 mL、アセトニトリル 640 mL 及び水 760 mL に溶解した。この溶液にメタ過ヨウ素酸ナトリウム 96.0 g 及び三塩化ルテニウム水和物 655 mg を加え、室温



にて1時間攪拌した。セライト濾過を行った後、濾液を分液し、水層をジエチルエーテルにて抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：ワコウゲルC200、展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=4：1）にて精製し、（1R, 1aR, 1bS, 4aR, 5aR）-1-フルオロー3, 3-ジオキソテトラヒドロ-2, 4-ジオキサー3λ<sup>6</sup>-チアシクロプロパ[a]ペンタレン-1, 1b-ジカルボン酸 ジエチルエステル 109 gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS); 1.33(t, J=7.03 Hz, 3H), 1.34(t, J=7.03 Hz, 3H), 2.52-2.94(m, 4H), 4.23-4.47(m, 4H), 5.40-5.53(m, 1H).

MS(ESI)(Pos)m/z; 361 (M+Na)+

[α]<sub>D</sub><sup>28</sup> = +18.3° (CHCl<sub>3</sub>, c=1.0)

#### 【0080】

(4) N, N-ジメチルホルムアミド1.10 L及び水110 mLに溶解した（1R, 1aR, 1bS, 4aR, 5aR）-1-フルオロー3, 3-ジオキソテトラヒドロ-2, 4-ジオキサー3λ<sup>6</sup>-チアシクロプロパ[a]ペンタレン-1, 1b-ジカルボン酸 ジエチルエステル109 gにアジ化ナトリウム37.7 gを加え、50℃にて14時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣をジエチルエーテル6.48 L及び水177 mLに溶解した後、20% (V/V) 硫酸516 mLを加え、室温にて34時間攪拌した。反応液を分液した後、有機層を飽和食塩水にて2回洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：ワコウゲルC200、展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=4：1）にて精製し、（1R, 2R, 3R, 5R, 6R）-2-アジド-6-フルオロー3-ヒドロキシービスクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル88.5 gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS); 1.33 (t, J=7.03 Hz, 3H), 1.38 (t, J=7.03 Hz, 3H), 2.18-2.61 (m, 5H), 4.21-4.48 (m, 5H).

MS(ESI)(Pos)m/z; 324 (M+Na)+

$[\alpha]_D^{22} = -48.7^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, c=1.0)

【0081】

(5) 60%水素化ナトリウム(油性) 1.36 gをヘキサンで2回洗浄後、テトラヒドロフラン46 mLに懸濁させ、テトラヒドロフラン68 mLに溶解した3,4-ジクロロベンジルアルコール60.1 gを滴下した。室温にて30分間攪拌後、食塩-氷にて冷却下、トリクロロアセトニトリル34 mLを滴下した。この温度で30分間、氷冷下30分間、水浴下30分間、更に室温にて2時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、残渣にペンタン45 mL及びメタノール1.1 mLを加え、室温にて30分間激しく攪拌した。無機塩を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、粗の3,4-ジクロロベンジル-2,2,2-トリクロロアセトイミデート106.8 gを得た。

【0082】

粗の3,4-ジクロロベンジル-2,2,2-トリクロロアセトイミデート2.03 g及び(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アジド-3-ヒドロキシ-6-フルオロ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステル1.27 gをクロロホルム5.4 mL及びシクロヘキサン10.8 mLに溶解した。氷浴にて冷却後、トリフルオロメタンスルホン酸を187  $\mu$ L加えた。30℃にて1.5時間攪拌後、さらにトリフルオロメタンスルホン酸93  $\mu$ Lを加え、1時間攪拌した。無機塩を濾別し、氷冷下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加した。クロロホルムにて2回抽出した後、有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル:ワコウゲルC-200、展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=15:1)にて精製し、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アジド-3-(3,4-ジクロロベンジロキシ)-6-フルオロ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステル771 mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS); 1.26-1.39 (m, 6H), 2.24-2.51 (m, 4H), 3.91-4.05 (m, 1H), 4.18-4.35 (m, 4H), 4.42 (d, J=11.9 Hz, 1H), 4.64 (d, J=11.9 Hz, 4H), 7.05-7.14 (m, 1H), 7.36-7.43 (m, 2H).

MS(ESI) (Pos)m/z; 482 (M+Na)+

$[\alpha]_D^{24} = -14.5^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, c=0.94)

【0083】

(6) テトラヒドロフラン 825 mL 及び水 82.5 mL に溶解した (1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 2 - アジド - 3 - (3, 4 - ジクロロベンジルオキシ) - 6 - フルオロ - ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエステル 27.5 g に 1M トリメチルホスフィン / テトラヒドロフラン 溶液 65.7 mL を加え、室温にて 4 時間攪拌した。ジエチルエーテル 825 mL にて希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: ワコウゲル C 200、展開溶媒: ヘキサン - 酢酸エチル = 4 : 1 ~ 3 : 2) にて精製し、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 2 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジクロロベンジルオキシ) - 6 - フルオロ - ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル 23.1 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS); 1.24-1.40 (6H, m), 2.02-2.28 (2H, m), 2.51-2.80 (2H, m), 3.98-4.08 (1H, m), 4.18-4.34 (4H, m), 4.43 (1H, d, J=12.5 Hz), 4.53 (1H, d, J=12.5 Hz), 7.10-7.19 (1H, m), 7.36-7.45 (2H, m).

MS(ESI) (Pos)m/z; 456 (M+Na)+

$[\alpha]_D^{22} = +11.6^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, c=0.50%)

【0084】

(7) テトラヒドロフラン 480 mL 及び水 240 mL に溶解した (1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 2 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジクロロベンジルオキシ) - 6 - フルオロ - ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル 22.9 g に水酸化リチウム水和物 5.53 g を加え、室温にて 3 日間攪拌した。さらに水酸化リチウム水和物 443 mg を加え、室温にて 1 日間攪拌した。氷冷下、1N 塩酸 169 mL を滴下し、室温にて 14 時間攪拌した。析出した固体を濾取し、固体をテトラヒドロフラン 200 mL および水 100 mL で洗浄し、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 2 - アミノ - 3 - (3, 4

ージクロロベンジルオキシ)ー6ーフルオロービスクロ [3. 1. 0] ヘキサンー2, 6ージカルボン酸 12. 3 gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ , TMS); 2.28-2.45 (3H, m), 2.50 (1H, dd,  $J=7.6$ , 13.4 Hz), 4.05-4.11 (1H, m), 4.52 (1H, d,  $J=12.1$  Hz), 4.60 (1H, d,  $J=12.1$  Hz), 7.26-7.58 (3H, m).

MS (ESI) (Nega)  $m/z$ ; 376 (M-H) $^-$

$[\alpha]_{\text{D}}^{27} = -10.0^\circ$  (1N NaOH,  $c=1.02$ )

### 【0085】

(参考例2)

(1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R)ー2ーアミノー3ー(3, 4ージクロロベンジルスルファニル)ー6ーフルオロービスクロ [3. 1. 0] ヘキサンー2, 6ージカルボン酸の合成

(1) 窒素雰囲気下、ジクロロメタン 20 mL に溶解した (1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R)ー2ーアジドー6ーフルオロー3ーヒドロキシービスクロ [3. 1. 0] ヘキサンー2, 6ージカルボン酸 ジエチルエステル 120 mg に、 $-75^\circ\text{C}$  にてピリジン 48  $\mu\text{L}$  とジクロロメタン 0.4 mL に溶解したトリフルオロメタンスルホン酸無水物 78  $\mu\text{L}$  を滴下した後、氷冷下 1.5 時間攪拌した。 $-75^\circ\text{C}$  にて、ピリジン 24  $\mu\text{L}$  とジクロロメタン 0.2 mL に溶解したトリフルオロメタンスルホン酸無水物 39  $\mu\text{L}$  を滴下した後、氷冷下 25 分間攪拌した。エーテル 10 mL を加え、固体を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: ワコウゲル C200、展開溶媒: ヘキサンー酢酸エチル = 5:1) にて精製し、(1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R)ー2ーアジドー6ーフルオロー3ートリフルオロメタンスルホニルオキシービスクロ [3. 1. 0] ヘキサンー2, 6ージカルボン酸 ジエチルエステル 166 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS); 1.35 (t,  $J=7.0$  Hz, 3H), 1.38 (t,  $J=7.0$  Hz, 3H), 2.35-2.50 (m, 2H), 2.62-2.86 (m, 2H), 4.31 (q,  $J=7.0$  Hz, 2H), 4.27-4.55 (m, 2H), 4.94-5.10 (m, 1H).

MS (FAB) (Pos)  $m/z$ ; 434 (M+H) $^+$

$[\alpha]_D^{26} = -31.2^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c=0.4$ )

【0086】

(2) N, N-ジメチルホルムアミド 6.9 mL に溶解した (1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 2-アジド-6-フルオロ-3-トリフルオロメタンスルホンオキシ-ビスクロ [3.1.0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 701 mg に亜硝酸カリウム 688 mg、18-クラウン-6 エーテル 428 mg を加えた後、窒素雰囲気下、室温にて 1.5 日攪拌後、更に 45℃ にて 3.5 日攪拌した。水を添加後、酢酸エチルにて 2 回抽出した。有機層を合わせて飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: ワコウゲル C200、展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 5:1) にて精製し、(1R, 2R, 3S, 5R, 6R) - 2-アジド-6-フルオロ-3-ヒドロキシ-ビスクロ [3.1.0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2、6-ジエチルエステル 388 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS); 1.34 (t,  $J=7.0$  Hz, 3H), 1.36 (t,  $J=7.0$  Hz, 3H), 2.16 (dd,  $J=2.9$  Hz, 14.9 Hz, 1H), 2.17-2.30 (m, 1H), 2.44 (dd,  $J=3.1$  Hz, 8.1 Hz, 1H), 2.61 (dd,  $J=12.3$  Hz, 16.0 Hz, 1H), 2.80-2.99 (m, 1H), 4.29 (q,  $J=7.0$  Hz, 2H), 4.34 (q,  $J=7.0$  Hz, 2H), 4.48-4.64 (m, 1H).

MS(ESI) (Pos)  $m/z$ ; 324 ( $M+\text{Na}$ ) $^+$

$[\alpha]_D^{25} = +6.4^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c=1.0$ )

【0087】

(3) 窒素雰囲気下、ジクロロメタン 6.1 mL に溶解した (1R, 2R, 3S, 5R, 6R) - 2-アジド-6-フルオロ-3-ヒドロキシ-ビスクロ [3.1.0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 364 mg 及びピリジン 0.21 mL に、-77℃ ~ -69℃ にてジクロロメタン 1.2 mL に溶解したトリフルオロメタンスルホン酸無水物 0.36 mL を滴下した。-77℃ にて 30 分間攪拌した後、氷冷下 30 分間攪拌した。ジエチルエーテル 30 mL を加え、固体を濾別後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: ワコウゲル C200、展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 5:

1) にて精製し、(1 R, 2 R, 3 S, 5 R, 6 R) - 2 - アジド - 6 - フルオロ - 3 - トリフルオロメタンスルホニルオキシ - ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル 487 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS); 1.36 (t,  $J=7.03$  Hz, 3H), 1.39 (t,  $J=7.47$  Hz, 3H), 2.26-2.63 (m, 3H), 2.91-3.10 (m, 1H), 4.25-4.45 (m, 4H), 5.57 (d,  $J=9.01$ , 2.86 Hz, 1H).

MS(ESI) (Pos)  $m/z$ ; 456 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} = -41.4^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c=1.1$ )

【0088】

(4) 窒素雰囲気下、エタノール 18 mL に溶解したナトリウム 308 mg に、室温にて、3, 4 - ジクロロベンジルメルカプタン 2.59 g を加え、5 分間攪拌した後、減圧下濃縮した。残渣にジメチルスルホキシド 64 mL を加え、室温にてジメチルスルホキシド 6.4 mL に溶解した (1 R, 2 R, 3 S, 5 R, 6 R) - 2 - アジド - 6 - フルオロ - 3 - トリフルオロメタンスルホニルオキシ - ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル 3.23 g を加え、10 分間攪拌した。ジエチルエーテル 250 mL を加え、上層と下層を分離した。下層をジエチルエーテルにて 2 回抽出した。有機層を合わせて、冷却した 1 規定塩酸及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: ワコウゲル C200、展開溶媒: ヘキサン - 酢酸エチル = 10 : 1 ~ 5 : 1) にて精製し、(1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アジド - 3 - (3, 4 - ジクロロベンジルスルファニル) - 6 - フルオロ - ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル 3.35 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS); 1.34 (t,  $J=7.03$  Hz, 3H), 1.38 (t,  $J=7.03$  Hz, 3H), 2.20-2.49 (m, 4H) 2.99-3.13 (m, 1H), 3.68 (d,  $J=13.62$  Hz, 1H), 3.84 (d,  $J=13.62$  Hz, 1H), 4.22-4.51 (m, 4H), 7.16 (dd,  $J=8.13$ , 1.98 Hz, 1H), 7.34-7.46 (m, 2H).

MS(ESI) (Pos)  $m/z$ ; 498 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$

$[\alpha]_D^{24} = +129.9^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c=0.5$ )

【0089】

(5) テトラヒドロフラン 100 mL、及び水 10 mL に溶解した (1R, 2S, 3R, 5R, 6R) - 2-アジド-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルファニル) - 6-フルオロ-ピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 3. 35 g に 1M トリメチルホスフィン/テトラヒドロフラン溶液 7. 7 mL を加え、室温にて 1 時間攪拌した。ジエチルエーテル 200 mL にて希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 50 mL を加えた後、室温で 1. 5 時間攪拌した。分液後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をクロロホルムで希釈し、シリカゲル [ワコウゲル C 200] を加えた。減圧下濃縮し、室温で 18 時間放置した後、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル: ワコウゲル C 200、展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 2: 1) にて精製し、(1R, 2S, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルファニル) - 6-フルオロ-ピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 2. 78 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS); 1.31 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H), 1.35 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H), 2.08-2.15 (m, 1H), 2.24-2.40 (m, 3H), 2.86-2.93 (m, 1H), 3.73 (d,  $J=13.4$  Hz, 1H), 3.88 (d,  $J=13.4$  Hz, 1H), 4.21-4.37 (m, 4H), 7.15 (dd,  $J=8.2, 2.2$  Hz, 1H), 7.36 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H), 7.42 (d,  $J=2.2$  Hz, 1H).

MS(ESI) (Pos)  $m/z$ ; 472 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$

$[\alpha]_D^{26} = +94.4^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c=0.25$ )

【0090】

(6) テトラヒドロフラン 0. 8 mL、及び水 0. 4 mL に溶解した (1R, 2S, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルファニル) - 6-フルオロ-ピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 41 mg に水酸化リチウム水和物 12 mg を加え、室温にて 5. 5 日間攪拌した。氷浴中、1 規定塩酸を用い  $\text{pH} = 3$  に調整した。水 30 mL を加え、室温にて 1 時間攪拌した後、イオン交換樹脂 (AG 50W-X

8 Resin (H型)、展開溶媒: 水、40%テトラヒドロフラン水溶液、10%ピリジン水溶液) にて精製し、得られた固体をさらにテトラヒドロフランで洗浄し、(1R, 2S, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルファニル) - 6-フルオロ-ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 26 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ , TMS); 2.17-2.48 (m, 4H), 3.04-3.13 (m, 1H), 3.80 (d,  $J=14.9$  Hz, 1H), 3.85 (d,  $J=14.9$  Hz, 1H), 7.31 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 7.53 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 7.59 (s, 1H).

MS(ESI) (Nega)  $m/z$ ; 392 (M-H) $^-$

$[\alpha]_D^{30} = +47.5^\circ$  (1N NaOH,  $c=0.41$ )

【0091】

(参考例 3)

(1R, 2S, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルフィニル) - 6-フルオロ-ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸の合成

(1) ドライアイス-アセトン浴中、ジクロロメタン 1.46 mL に溶解した (1R, 2S, 3R, 5R, 6R) - 2-アジド-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルファニル) - 6-フルオロ-ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 73 mg に、3-クロロ過安息香酸 32 mg を加え、1時間攪拌した。氷浴中、3.5時間攪拌した後、室温にて11時間攪拌した。ドライアイス-アセトン浴中、更に3-クロロ過安息香酸 15 mg を加え、1時間攪拌した後、氷浴中、4時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、及び飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: ワコウゲル C200、展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 4:1 ~ 2:1) にて精製し、(1R, 2S, 3R, 5R, 6R) - 2-アジド-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルフィニル) - 6-フルオロ-ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 63 mg、及び (1R, 2S, 3R, 5R, 6R) - 2-アジド-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルフォ



ニル) - 6-フルオロ-ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 12 mg を得た。

【0092】

(1R, 2S, 3R, 5R, 6R) - 2-アジド-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルフィニル) - 6-フルオロ-ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル:

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS); 1.36 (t,  $J=7.03$  Hz, 3H), 1.38 (t,  $J=7.03$  Hz, 3H), 2.33 (dd,  $J=14.06, 8.35$  Hz, 1H), 2.43-2.61 (m, 2H), 2.80-2.97 (m, 1H), 3.11-3.24 (m, 1H), 3.79 (d,  $J=13.19$  Hz, 1H), 4.09 (d,  $J=13.19$  Hz, 1H), 4.25-4.43 (m, 4H), 7.17 (dd,  $J=8.35, 2.20$  Hz, 1H), 7.40-7.50 (m, 2H).

MS(ESI)(Pos)  $m/z$ ; 514 ( $M+\text{Na}$ ) $^+$

$[\alpha]_{\text{D}}^{28} = +36.0^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c=0.5$ )

【0093】

(1R, 2S, 3R, 5R, 6R) - 2-アジド-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルフォニル) - 6-フルオロ-ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル:

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS); 1.36 (t,  $J=7.03$  Hz, 3H), 1.39 (t,  $J=7.03$  Hz, 3H), 2.33-2.58 (m, 3H), 2.86-3.05 (m, 1H), 3.53 (dd,  $J=11.21, 8.13$  Hz, 1H), 4.24-4.46 (m, 6H), 7.28 (dd,  $J=8.35, 2.20$  Hz, 1H), 7.44-7.56 (m, 2H).

MS(ESI)(Pos)  $m/z$ ; 530 ( $M+\text{Na}$ ) $^+$

$[\alpha]_{\text{D}}^{29} = +7.9^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c=0.7$ )

【0094】

(2) 参考例 2 の (5) と同様にして、(1R, 2S, 3R, 5R, 6R) - 2-アジド-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルフィニル) - 6-フルオロ-ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 61 mg より、(1R, 2S, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルフィニル) - 6-フルオロ-ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ

ン-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 41 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS); 1.34 (t,  $J=7.0$  Hz, 3H), 1.35 (t,  $J=7.0$  Hz, 3H), 2.30-2.43 (m, 3H), 2.78-3.12 (m, 2H), 3.80 (d,  $J=13.2$  Hz, 1H), 4.19-4.36 (m, 5H), 7.17 (dd,  $J=8.4$ , 2.2 Hz, 1H), 7.44 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.44 (d,  $J=2.2$  Hz, 1H).

MS(ESI)(Pos) $m/z$ ; 488 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$

$[\alpha]_{\text{D}}^{29} = +59.1^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c=0.32$ )

【0095】

(3) 参考例 2 の (6) と同様にして、(1R, 2S, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3,4-ジクロロベンジルスルフィニル)-6-フルオロ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 38 mg より、(1R, 2S, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3,4-ジクロロベンジルスルフィニル)-6-フルオロ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 17 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ , TMS); 2.16-2.29 (m, 2H), 2.44-2.49 (m, 1H), 2.77-2.88 (m, 1H), 3.44-3.53 (m, 1H), 4.05 (d,  $J=13.1$  Hz, 1H), 4.26 (d,  $J=13.1$  Hz, 1H), 7.29 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.60 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H).

MS(ESI)(Nega) $m/z$ ; 408 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +79.7^\circ$  (1N NaOH,  $c=0.30$ )

【0096】

(参考例 4)

(1R, 2S, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3,4-ジクロロベンジルスルフォニル)-6-フルオロ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸の合成

参考例 2 の (5) と同様にして、(1R, 2S, 3R, 5R, 6R)-2-アジド-3-(3,4-ジクロロベンジルスルフォニル)-6-フルオロ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 190 mg から (1R, 2S, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3,4-ジクロロベンジルスルフォニル)-6-フルオロ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-

2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 169 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS); 1.34 (t,  $J=7.0$  Hz, 3H), 1.36 (t,  $J=7.0$  Hz, 3H), 2.28-2.42 (m, 3H), 2.83-3.01 (m, 1H), 3.41-3.53 (m, 1H), 4.23-4.37 (m, 6H), 7.28 (dd,  $J=8.4, 1.8$  Hz, 1H), 7.46 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.55 (d,  $J=1.8$  Hz, 1H).

MS(ESI) (Pos)  $m/z$ ; 482 ( $M+H$ ) $^+$

$[\alpha]_D^{29} = +24.0^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c=0.86$ )

【0097】

(2) (1R, 2S, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-3-(3,4-ジクロロベンジルスルフォニル) - 6-フルオロ-ビシクロ [3.1.0] ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 108 mg を 60% 硫酸 (W/V%) 1.08 mL 中、130℃にて3日間攪拌した。反応溶液を氷冷し、5規定水酸化ナトリウム水溶液にて中和した。室温にて1時間攪拌した後、イオン交換樹脂 (AG 50W-X8 Resin (H型)、展開溶媒: 水、30% テトラヒドロフラン水溶液、10% ピリジン水溶液) にて精製し、(1R, 2S, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-3-(3,4-ジクロロベンジルスルフォニル) - 6-フルオロ-ビシクロ [3.1.0] ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 76 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ , TMS $^+$ ); 2.33-2.45 (m, 3H), 2.82-2.94 (m, 1H), 3.98 (dd,  $J=10.1, 9.48$  Hz, 1H), 4.55 (d,  $J=15.2$  Hz, 1H), 4.60 (d,  $J=15.3$  Hz, 1H), 7.37 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.63 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 7.64 (s, 1H).

MS(ESI) (Nega)  $m/z$ ; 424 ( $M-H$ ) $^-$

$[\alpha]_D^{28} = -5.1^\circ$  (1N NaOH,  $c=0.72$ )

【0098】

(参考例 5)

(1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-3-(3,4-ジクロロベンジルアミノ) - 6-フルオロ-ビシクロ [3.1.0] ヘキサン-2,6-ジカルボン酸の合成

(1) テトラヒドロフラン 7.0 mL、及び水 0.7 mL に溶解した (1R, 2

R, 3 S, 5 R, 6 R) - 2 - アジド - 6 - フルオロ - 3 - ヒドロキシービシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル 245 mg に 1 M トリメチルホスフィン / テトラヒドロフラン溶液 0.89 mL を加え、室温にて 12 時間攪拌した。ジエチルエーテル 14 mL にて希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、室温で 1 時間攪拌した。分液後、水層をクロロホルムにて 2 回抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: ワコウゲル C200、展開溶媒: クロロホルム - エタノール = 50 : 1) にて精製し、(1 R, 2 R, 3 S, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 6 - フルオロ - 3 - ヒドロキシービシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル 163 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS); 1.32 (t,  $J=7.25$  Hz, 6H), 2.07-2.23 (m, 2H), 2.41 (dd,  $J=8.13, 3.30$  Hz, 1H), 2.71-2.91 (m, 1H), 4.10-4.41 (m, 5H).

MS(ESI)(Pos)  $m/z$ ; 276 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +2.8^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c=1.5$ )

#### 【0099】

(2) テトラヒドロフラン 0.8 mL に溶解した (1 R, 2 R, 3 S, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 6 - フルオロ - 3 - ヒドロキシービシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル 160 mg に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 0.8 mL、及びジ-*t*-ブチルジカルボネート 152 mg を加えた後、室温にて 4 時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルにて 2 回抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: ワコウゲル C200、展開溶媒: ヘキサン - 酢酸エチル = 2 : 1) にて精製し、(1 R, 2 R, 3 S, 5 R, 6 R) - 2 - *t*-ブトキシカルボニルアミノ - 6 - フルオロ - 3 - ヒドロキシービシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル 214 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS); 1.29 (t,  $J=7.03$  Hz, 3H), 1.30 (t,  $J=7.03$  Hz, 3H), 1.44 (s, 9H), 2.20-2.48 (m, 3H), 2.77-2.98 (m, 2H), 4.07-4.48 (m,

, 4H), 5.57 (s, 1H).

MS(ESI) (Pos)m/z; 398 (M+Na)<sup>+</sup>

$[\alpha]_D^{22} = -14.0^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, c=0.9)

【0100】

(3) 参考例 2 の (1) と同様にして (1 R, 2 R, 3 S, 5 R, 6 R) - 2 -  
t-ブトキシカルボニルアミノ-6-フルオロ-3-ヒドロキシービシクロ [3  
. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 1. 47 g より  
、 (1 R, 2 R, 3 S, 5 R, 6 R) - 2 - t-ブトキシカルボニルアミノ-6  
-フルオロ-3-トリフルオロメタンスルホニルオキシビシクロ [3. 1. 0  
] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 1. 65 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS); 1.25-1.41 (m, 6H), 1.44 (s, 9H) 2.13-2.26  
(m, 1H), 2.40-2.57 (m, 2H), 2.97-3.20 (m, 1H), 4.14-4.47 (m, 4H), 5.32 (s, 1H), 5.99 (d, J=8.35 Hz, 1H).

MS(ESI) (Nega)m/z; 506 (M-H)<sup>-</sup>

$[\alpha]_D^{28} = +79.8^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, c=0.5)

【0101】

(4) N, N-ジメチルホルムアミド 16. 3 mL に溶解した (1 R, 2 R, 3  
S, 5 R, 6 R) - 2 - t-ブトキシカルボニルアミノ-6-フルオロ-3-トリ  
フルオロメタンスルホニルオキシビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6  
-ジカルボン酸 ジエチルエステル 1. 63 g にアジ化ナトリウム 313 mg を  
加えた後、室温にて 1 時間、35℃にて 20 時間攪拌した。更に、アジ化ナトリ  
ウム 104 mg を加えた後、35℃にて 18 時間攪拌した。ジエチルエーテル 5  
0 mL にて希釈した後、水で 2 回、及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫  
酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をカ  
ラムクロマトグラフィー (シリカゲル: ワコウゲル C 200、展開溶媒: ヘキサ  
ン-酢酸エチル = 5 : 1) にて精製し、(1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 3  
-アジド-2-t-ブトキシカルボニルアミノ-6-フルオロビシクロ [3.  
1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 775 mg を得た  
。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS); 1.29 (t,  $J=7.03$  Hz, 3H), 1.33 (t,  $J=7.03$  Hz, 3H), 1.45 (s, 9H), 2.21-2.56 (m, 3H), 2.92 (dd,  $J=7.69$ , 2.42 Hz, 1H), 3.78-3.88 (m, 1H), 4.17-4.41 (m, 4H), 5.01 (s, 1H).

MS(ESI) (Pos)  $m/z$ ; 423 ( $\text{M}+\text{Na}$ )

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} = +0.79^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c=1.4$ )

### 【0102】

(5) 参考例5の(1)と同様にして(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-3-アジド-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-6-フルオロ- $\beta$ -シクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 725 mg より、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-3-アミノ-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-6-フルオロ- $\beta$ -シクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 553 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS); 1.30 (t,  $J=7.03$  Hz, 3H), 1.32 (t,  $J=7.03$  Hz, 3H), 1.44 (s, 9H), 2.06-2.27 (m, 2H), 2.40-2.55 (m, 1H), 2.61-2.72 (m, 1H), 3.28-3.47 (m, 1H), 4.17-4.41 (m, 4H), 5.05 (s, 1H).

MS(ESI) (Pos)  $m/z$ ; 397 ( $\text{M}+\text{Na}$ )<sup>+</sup>

$[\alpha]_{\text{D}}^{27} = -14.2^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c=1.4$ )

### 【0103】

(6) 氷冷下、クロロホルム 0.88 mL に溶解した(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-3-アミノ-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-6-フルオロ- $\beta$ -シクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 175 mg に、ピリジン 42  $\mu\text{L}$ 、及び3,4-ジクロロベンジルブロミド 123 mg を加えた後、室温にて3日間攪拌した。飽和食塩水を加え、クロロホルムにて5回抽出した。有機層を合わせて、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル:ワコウゲル C200、展開溶媒:クロロホルム-エタノール=100:1~50:1、引き続き、ヘキサン-酢酸エチル=5:1)にて精製し、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-3-(3,4-ジクロロベンジルアミノ)-6-フルオロ- $\beta$ -シクロ[3.1.0]ヘキサン-2

、6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 98 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS); 1.23-1.34 (m, 6H), 1.44 (s, 9H), 2.03-2.26 (m, 2H), 2.43 (dd,  $J=12.97$ , 7.25 Hz, 1H), 2.83-2.93 (m, 1H), 3.02-3.15 (m, 1H), 3.71 (d,  $J=13.19$  Hz, 1H), 3.80 (d,  $J=13.19$  Hz, 1H), 4.12-4.39 (m, 4H), 4.82 (s, 1H), 7.11 (dd,  $J=8.13$ , 1.98 Hz, 1H), 7.33-7.45 (m, 2H).

MS(ESI) (Nega)  $m/z$ ; 531 (M-H) $^-$

$[\alpha]_{\text{D}}^{27} = -15.1^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c=0.5$ )

【0104】

(7) 氷冷下、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルアミノ)-6-フルオロ-ビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 28 mg に、4規定塩化水素/酢酸エチル溶液 2.8 mL を加え、6時間攪拌した後、室温にて18時間攪拌した。反応溶液を氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて中和した後、分液を行った。水層を酢酸エチルにて抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルアミノ)-6-フルオロ-ビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 21 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS); 1.31 (t,  $J=7.0$  Hz, 3H), 1.34 (t,  $J=6.2$  Hz, 3H), 2.03-2.28 (m, 3H), 2.35-2.51 (m, 1H), 2.94-3.08 (m, 1H), 3.77 (s, 2H), 4.16-4.40 (m, 4H), 7.12 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 7.35 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 7.40 (s, 1H).

MS(ESI) (Pos)  $m/z$ , 433 (M+H) $^+$

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -8.4^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c=0.56$ )

【0105】

(8) 参考例2の(6)と同様にして、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルアミノ)-6-フルオロ-ビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 28 mg より、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロ

ベンジルアミノ) - 6 - フルオロ - ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 17 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ , TMS); 2.31-2.77 (m, 4H), 3.59-3.74 (m, 1H), 4.06 (d,  $J=13.5$  Hz, 1H), 4.15 (m,  $J=13.5$  Hz, 1H), 7.35 (d,  $J=7.77$  Hz, 1H), 7.58-7.64 (m, 2H).

MS(ESI) (Nega) 375 (M-H)-

$[\alpha]_{\text{D}}^{27} = -14.6^\circ$  (1N NaOH,  $c=0.29$ )

【0106】

(参考例6)

(1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 2 - アミノ - 3 - [N, N - (3, 4 - ジクロロベンジル) メチルアミノ] - 6 - フルオロ - ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸の合成

(1) N, N - ジメチルホルムアミド 1.36 mL に溶解した (1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 2 - *t* - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - (3, 4 - ジクロロベンジルアミノ) - 6 - フルオロ - ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル 136 mg に炭酸カリウム 71 mg 及び、ヨウ化メチル 64  $\mu\text{L}$  を加え、室温にて3日間攪拌した。飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて2回抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: ワコウゲル C200

(和光純薬製)、展開溶媒: ヘキサン - 酢酸エチル = 5 : 1) にて精製し、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 2 - *t* - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - [N, N - (3, 4 - ジクロロベンジル) メチルアミノ] - 6 - フルオロ - ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル 126 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS); 1.28 (t,  $J=7.03$  Hz, 3H), 1.29 (t,  $J=7.03$  Hz, 3H), 1.43 (s, 9H), 2.11 (s, 3H), 2.16-2.58 (m, 3H), 2.80-3.07 (m, 2H), 3.29 (d,  $J=13.62$  Hz, 1H), 3.78 (d,  $J=13.62$  Hz, 1H), 4.05-4.43 (m, 4H), 4.86 (s, 1H), 7.08 (dd,  $J=8.35, 1.76$  Hz, 1H), 7.31-7.41 (m, 2H).



MS(ESI) (Pos)m/z; 547 (M+H)<sup>+</sup>

$[\alpha]_D^{25} = -51.9^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, c=0.5)

【0107】

(2) 参考例 5 の (7) と同様にして、(1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - [N, N - (3, 4 - ジクロロベンジル) メチルアミノ] - 6 - フルオロ - ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル 124 mg より、(1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - [N, N - (3, 4 - ジクロロベンジル) メチルアミノ] - 6 - フルオロ - ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル 96 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS); 1.33 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.35 (t, J=7.0 Hz, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.03-2.21 (m, 1H), 2.23-2.60 (m, 3H), 2.68-2.84 (m, 1H), 3.22 (d, J=14.1 Hz, 1H), 3.97 (d, J=14.1 Hz, 1H), 4.18-4.32 (m, 4H), 7.07 (dd, J=8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.30-7.39 (m, 2H).

MS(ESI) (Pos)m/z; 447 (M+H)<sup>+</sup>

$[\alpha]_D^{23} = -24.9^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, c=0.84)

【0108】

(3) 参考例 2 の (6) と同様にして、(1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - [(3, 4 - ジクロロベンジル) - メチル - アミノ] - 6 - フルオロ - ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル 94 mg より、(1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - [N, N - (3, 4 - ジクロロベンジル) メチルアミノ] - 6 - フルオロ - ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 62 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O, TMS); 2.31-2.41 (m, 1H), 2.45-2.53 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.73-2.82 (m, 2H), 3.72-3.82 (m, 1H), 4.01 (d, J=13.4 Hz, 1H), 4.27 (d, J=13.4 Hz, 1H), 7.35-7.41 (m, 1H), 7.61-7.69 (m, 2H).

MS(ESI) (Nega)m/z; 389 (M-H)<sup>-</sup>

$[\alpha]_D^{24} = -35.2^\circ$  (1N NaOH, c=0.51)

【0109】

## (参考例7)

(1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンゾイルアミノ) - 6-フルオロ-ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸の合成

(1) クロロホルム 0. 17 mL に溶解した (1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 3-アミノ-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-6-フルオロ-ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 17 mg に、ピリジン 7. 3  $\mu$ L、及び 3, 4-ジクロロベンゾイル クロリド 14 mg を加え、室温にて 3 時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: ワコウゲル C 200、展開溶媒: クロロホルム-エタノール = 100 : 1) にて精製し、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(3, 4-ジクロロベンゾイルアミノ) - 6-フルオロ-ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 21 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS); 1.19 (t,  $J=7.03$  Hz, 3H), 1.31 (t,  $J=7.25$  Hz, 3H), 1.41 (s, 9H), 2.21-2.64 (m, 3H), 2.82-2.91 (m, 1H), 4.07-4.37 (m, 4H), 4.58-4.75 (m, 1H), 6.20 (s, 1H), 6.39-6.50 (m, 1H), 7.46-7.57 (m, 2H), 7.80-7.85 (m, 1H).

MS(ESI) (Nega)  $m/z$ ; 545 (M-H) $^-$

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +12.1^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c=0.9$ )

## 【0110】

(2) 参考例5の(7)と同様に、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(3, 4-ジクロロベンゾイルアミノ) - 6-フルオロ-ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 107 mg より (1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンゾイルアミノ) - 6-フルオロ-ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 85 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS); 1.30 (t,  $J=6.8$  Hz, 3H), 1.33 (t,  $J=7.0$  Hz, 3H), 2.09-2.43 (m, 3H), 2.53-2.38 (m, 1H), 4.19-4.38 (m, 4H), 4.52-4.71

(m, 1H), 7.48-7.55 (m, 2H), 7.75-7.84 (m, 1H).

MS(ESI)(Pos)m/z; 469 (M+Na)<sup>+</sup>

$[\alpha]_D^{27} = +8.3^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, c=0.93)

【0111】

(3) 参考例2の(6)と同様に、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンゾイルアミノ)-6-フルオロ-ピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 48mgより、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンゾイルアミノ)-6-フルオロ-ピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 24mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O, TMS); 2.33-2.42 (m, 2H), 2.57-2.67 (m, 2H), 4.46-4.55 (m, 1H), 7.58-7.68 (m, 2H), 7.87-7.90 (m, 1H).

MS(ESI)(Nega)m/z; 389 (M-H)<sup>-</sup>

$[\alpha]_D^{28} = +6.0^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, c=0.34)

【0112】

(参考例8)

(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンゾイルオキシ)-6-フルオロ-ピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸の合成

(1) ピリジン 3.7 mLに溶解した(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アジド-6-フルオロ-3-ヒドロキシー-ピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル 202mgに塩化3, 4-ジクロロベンゾイル 234mgを加え、窒素雰囲気下、室温で28時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチル 100 mLを加え、この酢酸エチル溶液を飽和硫酸銅水溶液および水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル: ワコウゲル C200、展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=10:1)にて精製し、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アジド-3-(3, 4-ジクロロベンゾイルオキシ)-6-フルオロ-ピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-

ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル 298 mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ); 1.35 (t,  $J=7.3$  Hz, 3H), 2.35-2.55 (m, 3H), 2.77-2.87 (m, 1H), 4.31 (q,  $J=7.3$  Hz, 2H), 5.24-5.46 (m, 3H), 7.28-7.60 (m, 6H), 7.90-8.20 (m, 2H).

MS(ESI) (Pos)m/z; 558 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$

【0113】

(2) 参考例2の(5)と同様に、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アジド-3-(3, 4-ジクロロベンゾイルオキシ)-6-フルオロ-ピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル 298 mgより(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンゾイルオキシ)-6-フルオロ-ピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル 218 mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS); 1.33 (t,  $J=7.3$  Hz, 3H), 2.25-2.80 (m, 4H), 4.28 (q,  $J=7.3$  Hz, 2H), 5.05-5.13 (m, 1H), 5.16 (d,  $J=12.3$  Hz, 1H), 5.31 (d,  $J=12.3$  Hz, 1H), 7.24-7.36 (m, 5H), 7.44 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J=8.4$ , 2.20 Hz, 1H), 7.90 (d,  $J=2.2$  Hz, 1H).

MS(ESI) (Pos)m/z; 532 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +31.8^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c=0.55$ )

【0114】

(3) エタノール 10 mLに溶解した(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンゾイルオキシ)-6-フルオロ-ピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-ジエチルエステル 218 mgに、5%パラジウム炭素 15 mgを加え水素雰囲気下、室温で50分間攪拌した。セライトを用いてパラジウム炭素を濾別し、濾液を減圧下濃縮し、得られた固体をテトラヒドロフラン 2 mLと水 1 mLの混合溶媒に溶解した。この溶液に、氷冷下、水酸化リチウム 1水和物 10 mgを加え30分間攪拌した。氷冷下、1規定塩酸 0.5 mLを加え、水で50 mLに希釈した後、イオン交換樹脂 (AG 50W-X8 Resin (H型)、展開溶媒: 水、

40%テトラヒドロフラン水溶液、10%ピリジン水溶液)にて精製し、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3,4-ジクロロベンゾイルオキシ)-6-フルオロ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸25mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ , TMS); 2.40-2.45 (m, 2H), 2.71-2.77 (m, 2H), 5.28-5.36 (m, 1H), 7.68 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 7.89 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 8.16 (s, 1H).

MS(ESI) (Nega)  $m/z$ ; 390 (M-H)-

$[\alpha]_{\text{D}}^{28} = +9.2^\circ$  (MeOH,  $c=0.23$ )

#### 【0115】

(実施例1)

(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3,4-ジクロロベンジルオキシ)-6-フルオロ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 6-メチルエステル 塩酸塩の合成

メタノール8mLに懸濁させた(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3,4-ジクロロベンジルオキシ)-6-フルオロ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸800mgに、氷冷下、塩化チオニル0.65mLを加えた後、50℃で4時間攪拌した。3時間室温で攪拌した後、メタノールを減圧下留去した。残渣にヘキサン20mLを加え2時間攪拌した後、固体をろ取した。この固体をジイソプロピルエーテルおよびヘキサンで洗浄し、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3,4-ジクロロベンジルオキシ)-6-フルオロ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 6-メチルエステル 塩酸塩820mgを得た。

#### 【0116】

(実施例2)

(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3,4-ジクロロベンジルオキシ)-6-フルオロ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 6-ペンチルエステルの合成

ペンタノール4mLに懸濁させた(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アミ

ノ-3-(3,4-ジクロロベンジルオキシ)-6-フルオロ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸300mgに、氷冷下、塩化チオニル225 $\mu$ Lを加えた後、50℃で3時間攪拌した。放冷後、反応溶液を約1mL程度まで減圧下濃縮し、ヘキサンを200mLを加え12時間攪拌した。析出した固体をろ取し、逆相カラムクロマトグラフィー(ワコーゲル50C18(和光純薬):展開溶媒 水 ~ 50%アセトニトリル水溶液)にて精製し、(1R,2R,3R,5R,6R)-2-アミノ-3-(3,4-ジクロロベンジルオキシ)-6-フルオロ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 6-ペンチルエステル188mgを得た。

## 【0117】

(実施例3)

(1R,2R,3R,5R,6R)-2-アミノ-3-(3,4-ジクロロベンジルオキシ)-6-フルオロ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 ジエトキシカルボニルメチルエステルの合成

テトラヒドロフラン0.8mL及び水0.4mLの混合溶媒に懸濁した(1R,2R,3R,5R,6R)-2-アミノ-3-(3,4-ジクロロベンジルオキシ)-6-フルオロ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸36mgに、室温にて水酸化リチウム水和物4.4mgを加え、10分間攪拌した。減圧下濃縮後、残渣にN,N-ジメチルホルムアミド0.36mL及びブROMO酢酸エチル21 $\mu$ Lを加え、室温にて2時間、50℃にて2時間、及び90℃にて4時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮した。残渣を薄層クロマトグラフィー(シリカゲル 60F254(メルク製)、展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=1:1)にて精製し、(1R,2R,3R,5R,6R)-2-アミノ-3-(3,4-ジクロロベンジルオキシ)-6-フルオロ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 ジエトキシカルボニルメチルエステル12mgを得た。

## 【0118】

(実施例4)

(1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルオキシ) - 6-フルオロ-ピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 6-(2-アジドエチル) エステルの合成

N, N-ジメチルホルムアミド0. 2 mLと水0. 02 mLの混合溶媒に溶解した(1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルオキシ) - 6-フルオロ-ピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 6-(2-ヨードエチル) エステル18 mgに、室温にてアジ化ナトリウム6 mgを加え、60℃にて12時間攪拌した。放冷後、減圧下溶媒を留去し、逆相カラムクロマトグラフィー(ワコーゲル50C18:展開溶媒 水 ~ 70%アセトニトリル水溶液)にて精製し、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルオキシ) - 6-フルオロ-ピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 6-(2-アジドエチル) エステル7 mgを得た。

#### 【0119】

##### (実施例5)

(1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルオキシ) - 6-フルオロ-ピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 6-(2-アミノエチル) エステルの合成

テトラヒドロフラン0. 15 mLと水0. 02 mLの混合溶媒に溶解した(1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルオキシ) - 6-フルオロ-ピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 6-(2-アジドエチル) エステル6 mgに、室温にて1Mトリメチルホスフィン/テトラヒドロフラン溶液20  $\mu$  Lを加え、13時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、逆相カラムクロマトグラフィー(ワコーゲル50C18(和光純薬)

:展開溶媒 水 ~ 50%アセトニトリル水溶液)にて精製して得られた固体をさらにテトラヒドロフランで洗浄し、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルオキシ) - 6-フルオロ-ピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 6-(2-アミノエチル) エステル2 mgを得た。

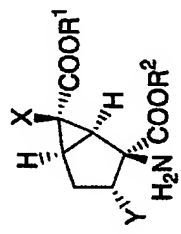
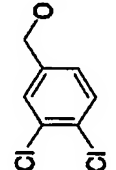
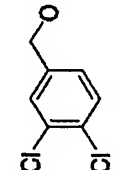
## 【0120】

以下、実施例 1、2、3、4 及び 5 に記載の化合物、並びに同様にして得た化合物の構造及び物性データを表 1 に示す。

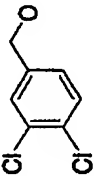
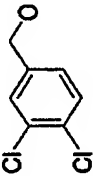
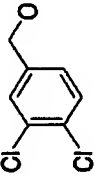
## 【0121】



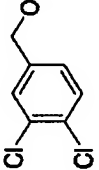
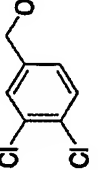
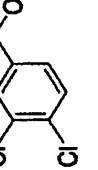
【表 1】

							
化合物 番号	X	Y	R¹	R²	NMR (TMS)	MS	実施例
1*1	F		Me	H	(200 MHz, CD <sub>3</sub> OD) 2.37 - 2.63 (m, 4 H) 3.81 (s, 3 H) 4.03 - 4.18 (m, 1 H) 4.55 (s, 2 H) 7.26 (dd, J=8.3, 1.8 Hz, 1 H) 7.48 (d, J=8.3 Hz, 1 H) 7.53 (d, J=1.8 Hz, 1 H)	ESI (Nega) 390 (M-H)⁻	1
2*1	F		n-Pr	H	(200 MHz, CD <sub>3</sub> OD) 0.96 (t, J=6.8 Hz, 3 H) 1.69 (sextet, J=6.8 Hz, 2 H) 2.37 - 2.65 (m, 4 H) 4.02 - 4.12 (m, 1 H) 4.17 (t, J=6.6 Hz, 2 H) 4.51 (d, J=11.9 Hz, 1 H) 4.59 (d, J=11.9 Hz, 1 H) 7.27 (dd, J=8.4, 1.8 Hz, 1 H) 7.48 (d, J=8.4 Hz, 1 H) 7.54 (d, J=1.8 Hz, 1 H)	ESI (Nega) 418 (M-H)⁻	1

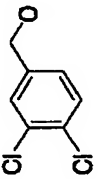
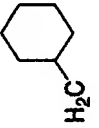
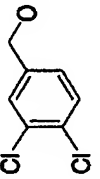
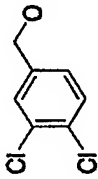

【表2】表1の続き

3 <sup>*1</sup>	F		<i>i</i> -Pr	H	(500 MHz, CD <sub>3</sub> OD) 1.28 (d, <i>J</i> =5.8 Hz, 6H) 2.38 - 2.44 (m, 2H) 2.54 - 2.62 (m, 2H) 4.07 - 4.12 (m, 1H) 4.53 (d, <i>J</i> =11.6 Hz) 4.57 (d, <i>J</i> =11.6 Hz) 5.07 - 5.12 (m, 1H) 7.26 (dd, <i>J</i> =1.8, 8.6 Hz, 1H) 7.48 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 1H) 7.52 (d, <i>J</i> =1.8 Hz, 1H)	ESI (Nega) 418 (M-H) <sup>-</sup>	1
4 <sup>*1</sup>	F		<i>n</i> -Bu	H	(500 MHz, CD <sub>3</sub> OD) 0.95 (t, <i>J</i> =7.9 Hz, 3H) 1.40 (sextet, <i>J</i> =7.9 Hz, 2H) 1.65 (quintet, <i>J</i> =7.9 Hz, 2H) 2.38 - 2.44 (m, 2H) 2.53 - 2.62 (m, 2H) 4.06 - 4.10 (m, 1H) 4.22 (t, <i>J</i> =6.7 Hz, 2H) 4.52 (d, <i>J</i> =11.6 Hz, 1H) 4.58 (d, <i>J</i> =11.6 Hz, 1H) 7.26 (dd, <i>J</i> =1.8, 7.9 Hz, 1H) 7.47 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H) 7.53 (d, <i>J</i> =1.8 Hz, 1H)	ESI (Nega) 432 (M-H) <sup>-</sup>	1
5 <sup>*1</sup>	F		<i>i</i> -Bu	H	(300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) 0.95 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 6H) 1.90 - 2.03 (m, 1H) 2.35 - 2.66 (m, 4H) 4.00 (d, <i>J</i> =6.5 Hz, 2H) 4.03 - 4.20 (m, 1H) 4.52 (d, <i>J</i> =10.7 Hz, 1H) 4.58 (d, <i>J</i> =10.7 Hz, 1H) 7.26 (dd, <i>J</i> =8.2, 1.9 Hz, 1H) 7.47 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H) 7.53 (d, <i>J</i> =1.9 Hz, 1H)	ESI (Nega) 432 (M-H) <sup>-</sup>	2

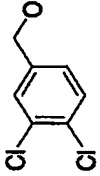

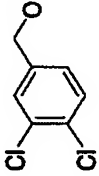

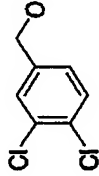
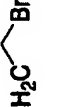
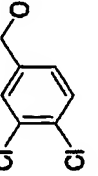

【表3】表1の続き

6	F		n-Pentyl	H	(300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) 0.88 - 0.96 (m, 3 H) 1.29 - 1.45 (m, 4 H) 1.63 - 1.72 (m, 2 H) 2.33 - 2.64 (m, 4 H) 3.99 - 4.06 (m, 1 H) 4.20 (t, J=6.6 Hz, 2 H) 4.48 (d, J=11.2 Hz, 1 H) 7.29 (dd, J=8.2, 2.0 Hz, 1 H) 7.46 (d, J=8.2 Hz, 1 H) 7.55 (d, J=2.0 Hz, 1 H)	ESI (Nega) 446 (M-H) <sup>-</sup>	2
7	F		n-Decyl	H	(300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) 0.87 - 0.92 (m, 3 H) 1.23 - 1.41 (m, 14 H) 1.60 - 1.71 (m, 2 H) 2.31 - 2.65 (m, 4 H) 3.97 - 4.07 (m, 1 H) 4.19 (t, J=6.6 Hz, 2 H) 4.47 (d, J=12.0 Hz, 1 H) 4.59 (d, J=12.0 Hz, 1 H) 7.28 (dd, J=8.0, 2.3 Hz, 1 H) 7.45 (d, J=8.0 Hz, 1 H) 7.54 (d, J=2.3 Hz, 1 H)	ESI (Nega) 516 (M-H) <sup>-</sup>	2
8 <sup>*1</sup>	F		Cyclohexyl	H	(500 MHz, CD <sub>3</sub> OD) 1.29 - 1.59 (m, 6 H) 1.71 - 1.76 (m, 2 H) 1.85 - 1.90 (m, 2 H) 2.39 - 2.45 (m, 2 H) 2.55 - 2.63 (m, 2 H) 4.08 - 4.12 (m, 1 H) 4.53 (d, J=12.2 Hz, 1 H) 4.57 (d, J=12.2 Hz, 1 H) 7.26 (dd, J=1.8, 8.6 Hz, 1 H) 7.48 (d, J=8.6 Hz, 1 H) 7.52 (d, J=1.8 Hz, 1 H)	ESI (Nega) 472 (M-H) <sup>-</sup>	1

【表4】表1の続き

9*1	F			H	(500 MHz, CD <sub>3</sub> OD) 0.97 - 1.05 (m, 2 H) 1.16 - 1.33 (m, 3 H) 1.63 - 1.77 (m, 6 H) 2.40 - 2.46 (m, 2 H) 2.58 - 2.60 (m, 2 H) 4.03 (d, J=6.7 Hz, 2 H) 4.09 - 4.13 (m, 1 H) 4.54 (d, J=11.6 Hz, 1 H) 4.58 (d, J=11.6 Hz, 1 H) 7.26 (dd, J=1.8, 8.6 Hz, 1 H) 7.48 (d, J=8.6 Hz, 1 H) 7.52 (d, J=1.8 Hz, 1 H)	ESI (Nega) 472 (M-H) <sup>-</sup>	1
10	F		Benzyl	H	(300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) 2.30 - 2.61 (m, 4 H) 3.95 - 4.05 (m, 1 H) 4.46 (d, J=11.8 Hz, 1 H) 4.58 (d, J=11.8 Hz, 1 H) 5.23 (s, 2 H) 7.28 (dd, J=8.2, 1.9 Hz, 1 H) 7.33 - 7.41 (m, 5 H) 7.45 (d, J=8.2 Hz, 1 H) 7.53 (d, J=1.9 Hz, 1 H)	ESI (Nega) 466 (M-H) <sup>-</sup>	2
11	F			H	(300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) 2.26 - 2.66 (m, 4 H) 3.99 - 4.08 (m, 1 H) 4.47 (d, J=11.8 Hz, 1 H) 4.59 (d, J=11.8 Hz, 1 H) 4.69 (d, J=5.7 Hz, 2 H) 5.22 - 5.41 (m, 2 H) 5.87 - 6.03 (m, 1 H) 7.28 (dd, J=8.2, 1.7 Hz, 1 H) 7.45 (d, J=8.2 Hz, 1 H) 7.54 (d, J=1.7 Hz, 1 H)	ESI (Nega) 416 (M-H) <sup>-</sup>	2

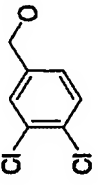
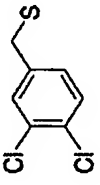
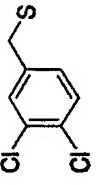
【表5】表1の続き

1 2	F			H	(300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) 2.33 - 2.68 (m, 4 H) 2.99 - 3.05 (m, 1 H) 3.97 - 4.10 (m, 1 H) 4.48 (d, <i>J</i> =12.0 Hz, 1 H) 4.60 (d, <i>J</i> =12.0 Hz, 1 H) 7.24 - 7.33 (m, 1 H) 7.42 - 7.58 (m, 2 H)	ESI (Nega) 414 (M-H) <sup>-</sup>	2
1 3	F			H	(300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) 2.36 - 2.68 (m, 4 H) 3.75 - 3.81 (m, 2 H) 3.99 - 4.08 (m, 1 H) 4.41 - 4.50 (m, 3 H) 4.61 (d, <i>J</i> =12.0 Hz, 1 H) 7.29 (dd, <i>J</i> =8.2, 2.0 Hz, 1 H) 7.46 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1 H) 7.55 (d, <i>J</i> =2.0 Hz, 1 H)	ESI (Nega) 438 (M-H) <sup>-</sup>	2
1 4	F			H	(300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) 2.36 - 2.96 (m, 4 H) 3.62 (t, <i>J</i> =5.4 Hz, 2 H) 3.98 - 4.07 (m, 1 H) 4.48 (d, <i>J</i> =11.7 Hz, 1 H) 4.50 (t, <i>J</i> =5.4 Hz, 2 H) 4.60 (d, <i>J</i> =11.7 Hz, 1 H) 7.25 - 7.32 (m, 1 H) 7.43 - 7.57 (m, 2 H)	ESI (Nega) 482 (M-H) <sup>-</sup>	2
1 5	F			H	(300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) 2.41 - 2.67 (m, 4 H) 3.40 (t, <i>J</i> =6.6 Hz, 2 H) 4.00 - 4.09 (m, 1 H) 4.40 - 4.63 (m, 4 H) 7.30 (dd, <i>J</i> =8.6, 1.8 Hz, 1 H) 7.47 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 1 H) 7.56 (d, <i>J</i> =1.8 Hz, 1 H)	ESI (Pos) 532 (M+H) <sup>+</sup>	2

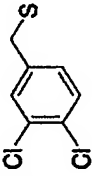
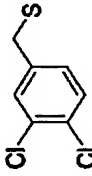
【表6】表1の続き

16	F			H	(300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) 2.36 - 2.66 (m, 4 H) 3.71 - 3.78 (m, 2 H) 3.98 - 4.07 (m, 1 H) 4.22 - 4.28 (m, 2 H) 4.48 (d, <i>J</i> =12.0 Hz, 1 H) 4.59 (d, <i>J</i> =12.0 Hz, 1 H) 7.28 (dd, <i>J</i> =8.3, 1.9 Hz, 1 H) 7.45 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1 H) 7.54 (d, <i>J</i> =1.9 Hz, 1 H)	ESI (Nega) 420 (M-H) <sup>-</sup>	2
17	F				(200 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 1.29 (t, <i>J</i> =7.3 Hz, 6 H) 2.25 - 2.61 (m, 4 H) 3.75 - 3.91 (m, 1 H) 4.23 (q, <i>J</i> =7.3 Hz, 4 H) 4.43 - 4.87 (m, 6 H) 7.08 (dd, <i>J</i> =7.9, 2.2 Hz, 1 H) 7.34 - 7.42 (m, 2 H)	ESI (Pos) 572 (M+Na) <sup>+</sup>	3
18	F			H	(300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) 2.19 - 2.63 (m, 4 H) 3.48 - 3.61 (m, 2 H) 3.80 - 3.98 (m, 1 H) 4.28 - 4.37 (m, 2 H) 4.48 (d, <i>J</i> =12.3 Hz, 1 H) 4.66 (d, <i>J</i> =12.3 Hz, 1 H) 7.25 - 7.33 (m, 1 H) 7.41 - 7.48 (m, 1 H) 7.53 - 7.57 (m, 1 H)	ESI (Nega) 445 (M-H) <sup>-</sup>	4
19	F			H	(300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) 2.12 - 2.65 (m, 4 H) 3.34 - 3.45 (m, 2 H) 3.57 - 3.69 (m, 2 H) 3.81 - 3.96 (m, 1 H) 4.49 (d, <i>J</i> =12.1 Hz, 1 H) 4.65 (d, <i>J</i> =12.1 Hz, 1 H) 7.25 - 7.35 (m, 1 H) 7.42 - 7.48 (m, 1 H) 7.53 - 7.58 (m, 1 H)	ESI (Nega) 419 (M-H) <sup>-</sup>	5

【表7】表1の続き

20	H		Et	H	(300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) 1.24 (t, <i>J</i> =7.1 Hz, 3 H) 1.97-2.01 (m, 1 H) 2.15-2.51 (m, 4 H) 3.76-3.80 (m, 1 H) 4.13 (q, <i>J</i> =7.20 Hz, 2 H) 4.50 (s, 2 H) 7.24 (dd, <i>J</i> =8.2, 1.9 Hz, 1 H) 7.48 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1 H) 7.51 (d, <i>J</i> =1.9 Hz, 1 H).	ESI (Neg) 386 (M-H) <sup>-</sup>	2
21	F		<i>i</i> -Pr	H	(300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) 1.26 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 6 H) 2.21-2.38 (m, 3 H) 2.50-2.63 (m, 1 H) 2.99-3.11 (m, 1 H) 3.76 (d, <i>J</i> =12.9 Hz, 1 H) 3.81 (d, <i>J</i> =12.9 Hz, 1 H) 5.00-5.13 (m, 1 H) 7.24-7.32 (m, 1 H) 7.42-7.56 (m, 2 H)	ESI (Pos) 458 (M+Na) <sup>+</sup>	2
22	F		<i>i</i> -Bu	H	(300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) 0.94 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 6 H) 1.86-1.99 (m, 1 H) 2.23-2.62 (m, 4 H) 2.99-3.08 (m, 1 H) 3.76 (d, <i>J</i> =13.0 Hz, 1 H) 3.81 (d, <i>J</i> =13.0 Hz, 1 H) 3.96 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 2 H) 7.27 (dd, <i>J</i> =8.4, 1.9 Hz, 1 H) 7.45 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1 H) 7.52 (d, <i>J</i> =2.0 Hz, 1 H)	ESI (Pos) 472 (M+Na) <sup>+</sup>	2

【表 8】表 1 の続き

23	F		n-decyl	H	(300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) 0.89 - 0.98 (m, 3 H) 1.21 - 1.45 (m, 14 H) 1.56 - 1.74 (m, 2 H) 2.19 - 2.42 (m, 3 H) 2.47 - 2.68 (m, 1 H) 2.95 - 3.13 (m, 1 H) 3.75 - 3.85 (m, 2 H) 4.17 (t, J=6.5 Hz, 2 H) 7.21 - 7.34 (m, 1 H) 7.42 - 7.56 (m, 2 H)	ESI (Pos) 556 (M+Na) <sup>+</sup>	2
24	F		Benzyl	H	(300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) 2.19 - 2.43 (m, 3 H) 2.47 - 2.63 (m, 1 H) 2.96 - 3.12 (m, 1 H) 3.75 (d, J=13.2 Hz, 1 H) 3.81 (d, J=13.2 Hz, 1 H) 5.22 (s, 2 H) 7.23 - 7.54 (m, 8 H)	ESI (Nega) 482 (M-H) <sup>-</sup>	2

\* 1 塩酸塩



## 【0122】

(試験例1) ラットの血漿中濃度による生体内暴露量の測定

生体内暴露量は、例えば、本発明化合物1及び式[IV]中、Xがフッ素原子、Yが3,4-ジクロロベンジルオキシ基である本発明化合物1の親化合物のラットにおける経口投与後の本発明化合物1の親化合物の血漿中濃度を下記の通り測定し、比較し、検討した。

## 【0123】

日本チャールス・リバー社より入手した7週令のラット(240-280g、オス、系統CD(SD)IGS)を2日以上馴化し使用した。化合物1を10% HP- $\beta$ -CD含有の0.03規定塩酸に溶解し2mg/mLの濃度とし、10mg/kgを経口投与した。2時間後、尾静脈から採決管(EDTA入り)を用いて採血後、直ちに遠心(10000xg、4℃、10分間)し血漿を採取し血漿サンプルとした。血漿サンプルは、-80℃以下で冷凍保存した。氷冷の条件で融解した血漿サンプルに内標準物質のメタノール溶液を添加し、除タンパク後、遠心(10000xg、4℃、10分間)し、上清中の本発明化合物1の親化合物の濃度をLC/MS/MSによって測定した。

## 【0124】

下表に示す通り、本発明化合物1の投与によって、本発明化合物1の親化合物の血漿中濃度は飛躍的に上昇し、生体内暴露量が増加した。

## 【0125】

【表 9】 本発明化合物 1 と本発明化合物 1 の親化合物の血漿中濃度の比較

化合物 (10mg/kg p.o.)	本発明化合物 1 の親化合物の血漿中濃度 ng/mL
本発明化合物 1 の親化合物*1	178
本発明化合物 1 *2	8162

\* 1 本発明化合物 1 の親化合物: (1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジクロロベンジルオキシ) - 6 - フルオロ - ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸

\* 2 本発明化合物 1: (1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジクロロベンジルオキシ) - 6 - フルオロ - ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 6 - メチルエステル

## 【0126】

## 【発明の効果】

本発明すなわちメタボトロピックグルタミン酸受容体の拮抗薬のプロドラッグ化により、親化合物の生体内暴露量を飛躍的に増加させることができるようになった。

## 【0127】

従って、統合失調症、不安およびその関連疾患、うつ病、二極性障害、てんかん等の精神医学障害の治療および予防、薬物依存症、認知障害、アルツハイマー病、ハンチントン舞踏病、パーキンソン病、筋硬直に伴う運動障害、脳虚血、脳不全、脊髄障害、頭部障害等の神経学的疾患の治療および予防、鎮痙、鎮痛、鎮吐等に、使用の容易性及び薬効の点からみて好ましいと思われる経口投与で有効な医薬品の提供が可能となった。

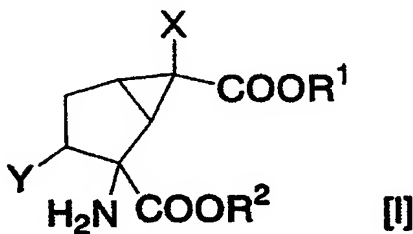
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 統合失調症、不安及びその関連疾患、うつ病、二極性障害、てんかん等の精神医学的障害の治療及び予防、並びに、薬物依存症、認知障害、アルツハイマー病、ハンチントン舞踏病、パーキンソン病、筋硬直に伴う運動障害、脳虚血、脳不全、脊髄障害、頭部障害等の神経学的疾患の治療効果及び予防効果を有する薬物であって、経口活性の高いグループIIメタボトロピックグルタミン酸受容体に拮抗する薬物を提供すること。

【解決手段】 下記式 [I]

【化1】



[式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は同一又は異なって、C<sub>1-10</sub>アルキル基、C<sub>2-10</sub>アルケニル基、C<sub>2-10</sub>アルキニル基、1若しくは2個のフェニル基で置換されたC<sub>1-10</sub>アルキル基、ヒドロキシC<sub>2-10</sub>アルキル基、ハロゲン化C<sub>1-10</sub>アルキル基、アジドC<sub>1-10</sub>アルキル基、アミノC<sub>2-10</sub>アルキル基、C<sub>1-10</sub>アルコキシC<sub>1-10</sub>アルキル基、C<sub>1-10</sub>アルコキシカルボニルC<sub>1-10</sub>アルキル基を示し、又は、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>の何れか一方が水素原子のとき、他方がC<sub>1-10</sub>アルキル基、C<sub>2-10</sub>アルケニル基、C<sub>2-10</sub>アルキニル基、1若しくは2個のフェニル基で置換されたC<sub>1-10</sub>アルキル基、ヒドロキシC<sub>2-10</sub>アルキル基、ハロゲン化C<sub>1-10</sub>アルキル基、アジドC<sub>1-10</sub>アルキル基、アミノC<sub>2-10</sub>アルキル基、C<sub>1-10</sub>アルコキシC<sub>1-10</sub>アルキル基、C<sub>1-10</sub>アルコキシカルボニルC<sub>1-10</sub>アルキル基を示す。Xは水素原子又はフッ素原子を示す。Yは、-OCHR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-SR<sup>3</sup>、-S(O)<sub>n</sub>R<sup>5</sup>、-SCHR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-S(O)<sub>n</sub>CHR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-NHCHR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-N(CHR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、-NHCO R<sup>3</sup>、又は-OCOR<sup>5</sup>を示す（式中、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は同一又は異なって、水素原子

、C<sub>1-10</sub>アルキル基、C<sub>1-10</sub>アルケニル基、フェニル基、ナフチル基、1～7個のハロゲン原子で置換されたナフチル基、複素芳香族基、又は、ハロゲン原子、フェニル基、C<sub>1-10</sub>アルキル基、C<sub>1-10</sub>アルコキシ基、トリフルオロメチル基、フェニル基、ヒドロキシカルボニル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基及びフェノキシ基からなる群より選ばれる1～5個の置換基で置換されたフェニル基を示す。R<sup>5</sup>は、C<sub>1-10</sub>アルキル基、C<sub>1-10</sub>アルケニル基、フェニル基、ナフチル基、1～7個のハロゲン原子で置換されたナフチル基、複素芳香族基、又は、ハロゲン原子、フェニル基、C<sub>1-10</sub>アルキル基、C<sub>1-10</sub>アルコキシ基、トリフルオロメチル基、フェニル基、ヒドロキシカルボニル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基及びフェノキシ基からなる群より選ばれる1～5個の置換基で置換されたフェニル基を示し、nは1又は2の整数を示す。) 。] で表される2-アミノ-ビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸エステル誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2003-181930
受付番号	50301061307
書類名	特許願
担当官	第三担当上席 0092
作成日	平成15年 6月27日

<認定情報・付加情報>

【提出日】	平成15年 6月26日
-------	-------------

次頁無

特願 2 0 0 3 - 1 8 1 9 3 0

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 0 0 0 0 0 2 8 1 9 ]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 2 2 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号

氏 名

大正製薬株式会社

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**